

**Nachweis prognostischer und prädiktiver Faktoren
beim Mammakarzinom: Korrelation zwischen
präoperativer Stanzbiopsie und Tumorexzidat**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

an der medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:
Alexandra Beller
geboren am 07.02.1978 in Naumburg (Saale)

angefertigt an:
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig
Institut für Pathologie

Betreuer: Prof. Dr. med. L.-C. Horn

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom

Bibliographische Beschreibung:

Beller, Alexandra

Nachweis prognostischer und prädiktiver Faktoren beim Mammakarzinom:
Korrelation zwischen präoperativer Stanzbiopsie und Tumorexzidat

Universität Leipzig, Dissertation

98 Seiten, 159 Literaturangaben, 24 Abbildungen, 19 Tabellen

Referat:

Es wurden 177 Patientinnen mit zwischen 1999 und 2005 an der Universitätsfrauenklinik Leipzig stanzbiopsisch untersuchten und operativ therapiertem Mammakarzinom, bei denen keine neoadjuvante Chemotherapie stattfand, hinsichtlich der prognostischen und prädiktiven Faktoren und deren Vergleich zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat untersucht. Die Stanzbiopsie besaß in der Einschätzung des Differenzierungsgrades mit einer Konkordanz von 62,9% und der Lymphgefäßinvasion mit einer Konkordanz von 69,8% keine hohe Genauigkeit. Bezüglich des histologischen Typs mit einer Übereinstimmung von 77%, der Östrogen- und Progesteronrezeptorbestimmung mit Konkordanzen von 87% und 83% sowie hinsichtlich des Her-2/neu-Status mit einer Konkordanz von 79% fand sich eine moderate bis gute Übereinstimmung, wobei zu diskutieren ist, ob bei initial an der Stanzbiopsie negativem Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus oder auch bei positivem Progesteronrezeptor- und negativem Östrogenrezeptornachweis eine erneute Hormonrezeptoruntersuchung am Exzidat erfolgen sollte sowie ob bei einer Konkordanzrate des Her-2/neu von weniger 95% immer eine zweite Bestimmung am Operationspräparat als Basis einer definitiven Therapieplanung durchgeführt werden muß. In 8,5% wurde an der Biopsie keine Malignität festgestellt. Der Vergleich des Malignitätsgrades mit der Tumorkategorie als auch mit dem Lymphknotenstatus zeigte keine signifikante Korrelation. Eine fortgeschrittene Tumorkategorie war mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen korreliert.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	2
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	2
1.2 Ätiologie und Pathogenese des Mammakarzinoms	2
1.2.1 Risikofaktoren des Mammakarzinoms	2
1.2.2 Molekulare Subtypisierung des Mammakarzinoms	4
1.3 Histologische Typen des Mammakarzinoms	6
1.4 Histopathologisches Grading des Mammakarzinoms	8
1.5 Metastasierung des Mammakarzinoms	9
1.6 Hormonrezeptoren und Her-2/neu	12
1.6.1 Östrogen- und Progesteronrezeptoren	12
1.6.2 Her-2/neu	14
1.7 Prognostische und prädiktive Faktoren	15
1.7.1 Der histologische Typ als prognostischer Faktor	15
1.7.2 Der Differenzierungsgrad als prognostischer Faktor	16
1.7.3 Lymphgefäßinvasion als prognostischer Faktor	18
1.7.4 Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus als prognostischer und prädiktiver Faktor	19
1.7.5 Her-2/neu als prognostischer und prädiktiver Faktor	20
1.7.6 Tumorgröße und Lymphknotenstatus als prognostische Faktoren	21
1.8 Diagnostik des Mammakarzinoms	22
1.9 Therapie des Mammakarzinoms	25
1.9.1 Operative Therapie	25
1.9.2 Strahlentherapie	26
1.9.3 Adjuvante systemische Therapie	26
1.9.4 Primäre systemische Therapie	27
2. Zielstellung	29

3.	Patientinnen, Material und Methoden	31
3.1	Datenerhebung	31
3.2	Histopathologische Aufarbeitung und Befunderhebung	31
3.3	Immunhistochemische Hormonrezeptorbestimmung und Her-2/neu-Analyse	32
3.4	Statistische Auswertung	35
4.	Ergebnisse	36
4.1	Altersverteilung des Patientinnenkollektivs	36
4.2	Vergleich des histologischen Tumortyps zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat	36
4.3	Vergleich des Differenzierungsgrades zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat	41
4.4	Vergleich der Lymphgefäßinvasion zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat	44
4.5	Vergleich des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat	46
4.5.1	Östrogenrezeptoren	46
4.5.2	Progesteronrezeptoren	48
4.6	Vergleich des Her-2/neu-Status zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat	48
4.7	Vergleichende Darstellung der Östrogen- mit den Progesteronrezeptoren sowie der Hormonrezeptoren mit dem Her-2/neu-Status	50
4.8	Fehlender Nachweis von Malignität an der Stanz- biopsie	56
4.9	Vergleichende Auswertung des Differenzierungsgrades und der lokalen Tumorausdehnung (pT) am endgültigen Tumorexzidat	57
4.10	Vergleichende Auswertung des Differenzierungsgrades und des Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Operation	58

4.11	Vergleichende Auswertung der lokalen Tumorausdehnung (pT) und des Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Operation	61
4.12	Zusammenfassung der Ergebnisse	63
5.	Diskussion	64
5.1	Der histologische Typ	64
5.2	Der Differenzierungsgrad	66
5.3	Lymphgefäßinvasion	68
5.4	Hormonrezeptorstatus	69
5.5	Her-2/neu-Status	72
5.6	Vergleich des Differenzierungsgrades mit der lokalen Tumorausdehnung und dem Lymphknotenstatus	74
6.	Zusammenfassung	76
	Tabellenverzeichnis	79
	Abbildungsverzeichnis	81
	Literaturverzeichnis	83
	Erklärung	97
	Danksagung	98
	Lebenslauf	99

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging – Reporting And Data System
cERB-B2	cellular avian erythroblastosis homologue B2
CISH	chromogenic in situ hybridisation
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EGFR	epidermal growth factor receptor
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FNA	Feinnadelaspirationszytologie
G	Gauge
Her-2/neu	human epidermal growth receptor 2
HPF	high power field
IHC	Immunhistochemie
IRS	Immunreaktiver Score
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	not otherwise specified
NSABP	National Surgical Breast and Bowel Projekt
NST	no special type
PR	Progesteronrezeptor
SISH	Silver in situ hybridisation
TDLE	terminale duktulo-lobuläre Einheit

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist mit einer Inzidenz von ca. 104 pro 100 000 Einwohner in Deutschland die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen, wobei das mittlere Erkrankungsalter deutschlandweit bei 63 Jahren liegt. Dabei ist ein Anstieg der Neuerkrankungen seit den 1980er Jahren um 65% auf jährlich ca. 57 000 zu verzeichnen. Die Inzidenzzunahme kann zum einen hypothetisch mit einer Änderung der Risikoprofile in Verbindung gebracht werden (Possinger et al. 2006), zum anderen ist sie seit 2004 dem Mammographiescreening zuzuschreiben (Kreienberg et al. 2006). Die Mortalität liegt zurzeit bei ca. 30 (pro 100 000 Frauen/Jahr) und ist seit den 1990er Jahren gesunken. In der gesamten Europäischen Union nahm die Mortalität zwischen 1988 und 1996 um insgesamt 7% ab (Levi et al. 2001). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt derzeit unabhängig vom Stadium der Erkrankung 81% gegenüber einer 5-Jahres-Überlebensrate von 69% am Anfang der 1980er Jahre (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut 2008 und 2010).

1.2 Ätiologie und Pathogenese des Mammakarzinoms

1.2.1 Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Ätiologisch lassen sich keine eindeutigen Ursachen für das Entstehen eines Mammakarzinoms benennen. Zahlreiche epidemiologische Studien zeigten, dass die Entstehung des Mammakarzinoms ein multifaktorielles Geschehen ist. Mehrere Risikofaktoren spielen dabei eine Rolle.

Allgemeine Faktoren sind das Alter, die Brustgröße, eine frühe Menarche und späte Menopause (Colditz 1993, Harris et al. 1992, Possinger et al. 2006) sowie Nulliparität (Mettlin 1994). Beim Risikofaktor Übergewicht soll als Ursache eine verstärkte Aromatisierung der androgenen Vorstufen der Östrogene im Fettgewebe eine Rolle spielen (Tretli et al. 1990, Maass 1994). Ein Großteil dieser Risikofaktoren weist so auf Östrogene als einen entscheidenden pathogenetischen Faktor hin. Neben diesem endogenen Hormoneinfluss wird auch der Einfluss einer Hormonersatztherapie auf das Mammakarzinomrisiko

diskutiert. Die Datenlage dazu ist kontrovers. Es wurde in verschiedenen Studien ein unterschiedlich hoher Anstieg des Brustkrebsrisikos unter Hormonersatztherapie vor allem unter Kombinationen von Östrogen und einem synthetischen Gestagen bei unterschiedlich langer Einnahme festgestellt (Million Women Study, WHI-Studie, E3N-Studie, Nelson et al. 2002, Gebbie et al. 2002, Stute et al. 2004, Bohnet et al. 2006). So stieg pro Jahr der Östrogensatzbehandlung das Brustkrebsrisiko um ca. 4%, um nach 10jähriger Einnahme einen Anstieg bis auf 46% zu erreichen, wobei das Risiko nach Absetzen der exogenen Hormonzufuhr nach 5 Jahren wieder im Normbereich lag (Possinger et al. 2006).

5 bis 10% der Mammakarzinome sind hereditären Ursprungs (Greene 1997). Molekularpathologisch spielt die proliferative Dauerstimulation durch Onkogene (c-ras, c-myc, cyclin D1, EGF-R, ERB-B2, BCL1, INT u.a.) sowie die Inaktivierung bestimmter Tumorsuppressorgene, DNA-Reparaturgene und Gene, die die Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen regulieren (p53, RB1, DCC, BRCA-1, BRCA-2, E-Cadherin, RAD51C, ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2 u.a.) eine entscheidende Rolle. Im Vordergrund stehen drei hoch penetrante Gene: BRCA-1, BRCA-2 und RAD51C (Meindl et al. 2011). Circa die Hälfte der genetisch prädestinierten Brustkrebsfälle geht auf Mutationen des BRCA-1 oder BRCA-2-Gens zurück. Die Wahrscheinlichkeit der Mammakarzinomentwicklung liegt bei einer Mutation in diesen Genen bei 50 bis 85% bei gleichzeitig erhöhtem Risiko, an einem Ovarial- oder Kolonkarzinom zu erkranken (Possinger et al. 2006). Daneben wurden zahlreiche moderat- und niedrig-penetrante Genvarianten identifiziert (CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM, FGFR2, TOX3, MAP3K1 etc.), die wahrscheinlich vor allem in ihrer kombinierten Wirkung für einen Großteil der BRCA-1/-2-negativen familiären Mammakarzinome verantwortlich sind (Meindl et al. 2011). Eine wichtige Rolle bei den sporadisch auftretenden Mammakarzinomen spielt das p53-Gen, was in 50% dieser Fälle mutiert ist (Possinger et al. 2006). Die klinische Relevanz der genetischen Risikofaktoren zeigt sich in sogenannten Tumorfamilien. Nach Mc Pherson et al. (1994) haben Frauen mit einer an Brustkrebs erkrankten Verwandten 1. Grades ein mehr als zweifach erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko, vor allem wenn diese vor dem 50. Lebensjahr erkrankt war. Je jünger die Verwandte zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung war, so größer wird

dabei die Erkrankungswahrscheinlichkeit (Claus et al. 1990). Desweiteren haben Frauen (vor allem mit familiärer Disposition), bei denen bereits ein Mammakarzinom besteht, ein erhöhtes Risiko für ein Zweitkarzinom der kontralateralen Mamma, wobei ein frühes Ersterkrankungsalter und eine Mutation im BRCA-1-Gen ein besonders hohes Risiko für eine Zweiterkrankung bergen (Meindl et al. 2011). Vorangegangene gutartige Brustdrüsen-erkrankungen erhöhen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Mammakarzinoms. So zeigten Patientinnen mit einer atypischen Hyperplasie ein vier- bis fünffach erhöhtes relatives Risiko (Mc Pherson et al. 1994, Harris et al. 1992).

1.2.2 Molekulare Subtypisierung des Mammakarzinoms

Mittels cDNA-Mikroarrays beschrieben Perou et al. (2000) und Sørli et al. (2001) verschiedene molekulare Subtypen des Mammakarzinoms. Danach lassen sich die östrogenrezeptorpositiven Subtypen Luminal A, B und C, von den hormonunabhängigen Tumoren des Subtyps Her-2/neu- und Basal-Typ sowie einem sogenannten normal breast like – Typ unterscheiden, wobei sich eine Beziehung der molekularen Subtypen zum histologischen Typ, Grading und zum klinischen Verlauf und Therapieansprechen darstellte.

Derzeit werden folgende Subtypen unterschieden:

Luminaler Subtyp A und B

Diese hormonabhängige Untergruppe macht mit ca. 70% den größten Teil aller Mammakarzinome aus (Sauer et al. 2007) und wird in einen Luminal Typ A- und Typ B unterteilt. Luminal A-Tumoren sind charakterisiert durch eine hohe Expression des Östrogenrezeptor α - Gens sowie durch die Koexpression verschiedener anderer Gene, welche typischerweise von luminalen Epithelien der Mamma exprimiert werden, und haben insgesamt eine bessere Prognose als Typ B-Tumoren, welche im Vergleich zum Typ A eine geringere Expression des Östrogenrezeptors, eine deutlichere Expression proliferationsassoziierter Gene, in ca. einem Drittel eine Koexpression von Her-2/neu und insgesamt eine schlechtere Prognose aufweisen (Sørli et al. 2001, Sauer et al. 2007; Cheang et al. 2009).

Her-2/neu- Subtyp

Tumoren vom Her-2/neu-Subtyp überexprimieren erbB2-assoziierte Gene bei fehlender Expression der den luminalen Subtyp definierenden Gene, also vor allem fehlender Hormonrezeptorexpression (Cheang et al. 2009), so dass nicht alle Her-2/neu-positiven Tumoren in diese Gruppe einzuordnen sind. Tumoren mit einer Her-2/neu- und gleichzeitigen Östrogenrezeptorexpression werden eher zu dem Luminalen Subtyp B gezählt.

Im Vergleich mit dem luminalen Subtyp zeigen diese Tumoren einen hohen Anteil an TP53-Mutationen (80%), häufig einen schlechteren Differenzierungsgrad, eine schlechtere Prognose und höheren Anteil an axillären Lymphknotenmetastasen sowie eine bessere Ansprechrate auf taxan- und anthrazyklinhaltige Chemotherapie bei jedoch höherer Rezidivrate (Sauer et al. 2007).

Basaler Subtyp

Tumoren vom basalen Subtyp (10 bis 25%, sogenannte basal like Tumoren) zeigen eine Expression von für Basalzellen der myoepithelialen Zellschicht typischen Zytokeratinen 5, 6, 17 (Sørli et al. 2001) sowie CK 14, Caveolin 1, CAIX, p63 und EGFR (Cheang et al. 2008). Häufig findet sich eine fehlende Expression Östrogenrezeptorassoziiierter Gene sowie eine fehlende Her-2/neu-Überexpression. Sie werden deshalb auch als „triple negativ receptor tumors“ bezeichnet. Die Bezeichnung „triple-negativer“ Tumor, orientiert an der immunhistochemisch dargestellten Hormonrezeptor- bzw. Her-2/neu-Expression, und „basal like“-Tumor, orientiert an der Darstellung von für Basalzellen typischer Faktoren, sind dabei nicht identisch, wobei eine fehlende immunhistochemische Expression basaler Marker im triple-negativen Subtyp und eine ER- bzw. Her-2/neu-Expression im Basaltyp auftreten kann.

Basal like-Tumoren zeigen wie der Her-2/neu-Subtyp eine höhere Anzahl an TP53-Mutationen, eine schlechtere Differenzierung, eine schlechtere Prognose mit höherem Fernmetastasenrisiko und höherer Mortalität als die Luminalen Tumoren und zusätzlich eine Assoziation zu BRCA-1-Mutationen (Sørli et al. 2001, Foulkes et al. 2004).

Als weitere Gruppe wird die der „normal breast like“-Karzinome aufgeführt (Sørli et al. 2001), wobei derzeit in Diskussion steht, ob diese nicht durch ein Überwiegen normaler Zellen in der Biopsie dargestellt wurde.

1.3 Histologische Typen des Mammakarzinoms

Die aktuelle WHO-Klassifikation der histologischen Typen des Mammakarzinoms sieht folgende Einteilung vor (Tavassoli et Devilee 2003):

A. Nicht invasive Mammakarzinome

- a. Duktales Carcinoma in situ (DCIS)
- b. Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

B. Invasive Mammakarzinome

- a. Invasiv duktales Mammakarzinom, not otherwise specified
- b. Invasiv lobuläres Mammakarzinom
- c. Tubuläres Mammakarzinom
- d. Invasiv cribriformes Karzinom
- e. Medulläres Mammakarzinom
- f. Muzinöses Mammakarzinom
- g. Neuroendokrine Tumoren
- h. Invasives Papilläres Mammakarzinom
- i. Invasives Mikropapilläres Karzinom
- j. Apokrines Mammakarzinom
- k. Metaplastisches Karzinom (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom mit Spindelzellmetaplasie, Adenosquamöses Karzinom, Mucoepidermoides Karzinom)
- l. Inflammatorisches Karzinom
- m. Seltene weitere histologische Typen wie onkozytäres Karzinom, Adenoid-zystisches Karzinom, Azinuszellkarzinom u.a.

C. Morbus Paget der Mamille

Im Folgenden soll auf die Häufigsten dieser histologischen Typen näher eingegangen werden.

Die invasiven Mammakarzinome entwickeln sich aus präinvasiven Stadien (Carcinoma in situ). Dabei handelt es sich um neoplastische Vorläuferläsionen mit einer Proliferation epithelialer Zellen ausgehend von der terminalen duktulo-lobulären Einheit (TDLE) mit intakter Basalmembran und vorhandener Myoepithelschicht in Abgrenzung zum umgebenden Fettbindegewebe. 95% davon sind duktale Carcinomata in situ (DCIS), während 5% den lobulären Carcinomata in situ (LCIS) zuzuordnen sind. Dabei zeigt das DCIS eine duktale Differenzierung mit kohäsiv wachsenden Tumorzellen, während das LCIS eine lobuläre Differenzierung mit Verlust des Zellzusammenhangs über das Adhäsionsprotein E-Cadherin durch genetische Veränderungen im E-Cadherin-Gen aufweist (Fabbri et al. 2008).

Das invasive Mammakarzinom, was seinen Ausgang von den beschriebenen In-situ-Karzinomen nimmt, lässt sich in ca. 90% der Fälle zwei Wachstumsmustern zuordnen, dem invasiv-duktalem Karzinom und dem invasiv-lobulären Karzinom (Böcker 2008).

Invasiv-duktales Mammakarzinom, not otherwise specified (NOS)

Der häufigste histologische Typ (50 bis 70% der Mammakarzinome) ist das invasiv-duktales Karzinom. Dieser Typ, auch als invasive carcinoma of no special type (ductal NST group) bezeichnet, wird vor allem hinsichtlich seiner prognostischen Bedeutung von den spezifischen histologischen Typen abgegrenzt und von Ellis und Elston als Karzinom, welches in mehr als 90% des Tumors keine histologischen Kriterien eines der spezifischen Tumortypen (z.B. eines invasiv-lobulären Karzinoms, medullären Karzinoms, tubulären Karzinoms etc.) erfüllt, definiert, wobei die Bezeichnung als invasiv-duktales Karzinom auf dem Konzept der Entstehung dieser Karzinome aus duktalem Epithelien fußt, was von Ellis und Elston nicht mehr so streng zugrundegelegt wird. Können mehr als 10% des Tumors einem spezifischen Tumortyp zugeordnet werden, fallen diese Karzinome in die Gruppe der gemischten Karzinome (Ellis et al. 1992). Architecturell können die Tumorzellen in Clustern und Trabekeln, überwiegend jedoch solide mit glandulärer Differenzierung

angeordnet sein. Die stromale Komponente ist sehr variabel (Fabbri et al. 2008).

Invasiv-lobuläres Mammakarzinom

Der häufigste spezifische Tumortyp, der 5-15% der invasiven Mammakarzinome ausmacht, ist das invasiv-lobuläre Mammakarzinom, welches in mehrere Subtypen, wie klassisches invasiv-lobuläres Karzinom, alveoläre Variante, solide Variante und tubulo-lobuläres Karzinom sowie aus mehreren Komponenten der Subtypen bestehendes gemischtes lobuläres Karzinom, eingeteilt wird. Es ist nicht sicher bewiesen, ob die lobulären Karzinome von den lobulären Epithelien ausgehen (Ellis et al. 1992). Häufig zeigen sie ein multifokales und bilaterales Auftreten (Winchester et al. 1998). Histologisch imponieren die klassischen lobulären Mammakarzinome durch ein diffuses Infiltrationsmuster der nicht kohäsiven Tumorzellen mit einer sogenannten gänsemarschartigen und schießscheibenartigen Anordnung (Bässler 1997, Fabbri et al. 2008).

Weitere spezifische histologische Typen, wie z. B. das tubuläre Karzinom, invasive kribiforme Karzinom, muzinöse Karzinom, medulläre Karzinom, atypische medulläre Karzinom, gemischt duktulo-lobuläre Karzinom sowie gemischte Karzinome aus invasiv-duktalem Karzinomanteilen und Anteilen eines der genannten spezifischen Typen, sind weitaus seltener.

1.4 Histopathologisches Grading des Mammakarzinoms

Das histopathologische Grading zur Beurteilung des Differenzierungsgrades invasiver Mammakarzinome erfolgt nach Empfehlung der Interdisziplinären S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Kreienberg et al. 2008) nach einer Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings (Bloom et Richardson 1957) entsprechend Elston und Ellis (Elston et Ellis 1991).

Dabei wird eine Einteilung in gut differenzierte (G1), mäßiggradig differenzierte (G2) und schlecht differenzierte (G3) Karzinome vorgenommen. Es wird die tubuläre Differenzierung mit der prozentualen Angabe reifer Tubuli, die Zellkernpleomorphie (von überwiegend isomorph über mäßiggradige bis

hochgradige Form- und Größenvariation) sowie die Anzahl der Mitosen in 10 HPF (high power field, 400fache Vergrößerung) über ein in Tabelle 1 dargestelltes Scoring-Schema ausgewertet.

Tabelle 1: Histopathologisches Grading des Mammakarzinoms nach zytologischen und architektonischen Kriterien (nach Elston und Ellis)

Merkmale	Kriterien	Scorewerte
Tubulusausbildung	>75 %	1
	10-75%	2
	<10	3
Kernpolymorphie	Gering	1
	Mittelgradig	2
	Stark	3
Mitoserate *	0-5/10 HPF	1
	6-11/10 HPF	2
	≥12/10 HPF	3

*HPF = high power field, 400fache Vergrößerung

Summenscore 3 – 9

Summenscore	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	G1	gut differenziert
6, 7	G2	mäßig differenziert
8, 9	G3	schlecht differenziert

1.5 Die Metastasierung des Mammakarzinoms

Einer Metastasierung geht die Infiltration von Lymphgefäßen und Blutgefäßen voraus, welche in der TNM-Klassifikation mit L1 und V1 für eine histologisch vorhandene und mit L0 und V0 für eine nicht nachweisbare Lymph- und Gefäßinfiltration ausgewiesen wird.

Das lymphogene Ausbreitungsmuster hängt von der Quadrantenlokalisierung des Primärtumors ab. Zu den regionären Lymphknoten gehören dabei die ipsilateralen, in Level I, II und III unterteilten axillären Lymphknoten, die infraklavikulären Lymphknoten, ipsilaterale Lymphknoten der A. mammaria interna und ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknoten (Wittekind et al. 2010). Tumore im oberen äußeren Quadranten der Mamma metastasieren bevorzugt in die ipsilateralen axillären Lymphknoten entlang der Vena axillaris sowie in die

interpektoralen Lymphknoten. Dabei werden die intramammären Lymphknoten als axilläre Lymphknoten klassifiziert. Medial gelegene Mammakarzinome bilden häufig retrosternale und supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen aus (Possinger et al. 2006).

Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom am häufigsten mit 70% der metastasierten Mammakarzinome in den Knochen (Becken, Wirbelkörper und Schädelkalotte). Der zweithäufigste hämatogene Absiedlungsort ist die Lunge (60%), gefolgt von Leber (50%) und Gehirn (Possinger et al. 2006, Böcker 2008).

Die Ausbreitung des Mammakarzinoms wird nach dem TNM-System festgelegt (Wittekind et al. 2010). Der Status der regionären Lymphknotenmetastasen erfolgt hier mit einer klinischen und einer pathologischen Klassifikation (siehe Abbildung 1).

T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis	(DCIS) Duktales Carcinoma in situ
Tis	(LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ
Tis	(Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	Mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
T1b	Mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
T1c	Mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand
T4b	Ödem (einschließlich Apfelsinhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
T4d	Inflammatorisches Karzinom

N – Regionäre Lymphknoten (Klinische Klassifikation)

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2a	entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2b	
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten

- N3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II
- N3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna

N – Regionäre Lymphknoten (Pathologische Klassifikation)

- pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
- pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN1 Mikrometastasen; Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer (en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar
- pN1mi Mikrometastase(n) größer als 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm
- pN1a Metastase(n) in 1-3 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
- pN1b Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer (en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber klinisch nicht erkennbar
- pN1c Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer (en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar
- pN2 Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
- pN2a Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
- pN2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastase
- pN3 Metastasen wie nachfolgend beschrieben
- pN3a Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 0,2 cm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
- pN3b Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Schildwächterlymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
- pN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

M – Fernmetastasen

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Abbildung 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (Wittekind et al. 2010)

1.6 Hormonrezeptoren und Her-2/neu

1.6.1 Östrogen- und Progesteronrezeptor

Östrogen und Progesteron sind Steroidhormone. Östrogene stimulieren physiologisch die Proliferation des Drüsenepithels der Mammæ und des Endometriums sowie die Follikelreifung in den Ovarien. Ihre Rezeptoren sind im Zellkern der Zielgewebe lokalisiert. Nach Bildung eines Hormon-Rezeptor-Komplexes bindet dieser an bestimmte Stellen der DNA, wo er als Transkriptionsaktivator mit hormonresponsiven Elementen in den Promotorregionen östrogenregulierter Gene interagiert (Ganten 2008). Klinische Parameter für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko an einem Mammakarzinom wie frühe Menarche, späte Menopause, hohe Dichte des Drüsenkörpers, hohe Knochendichte, Gewichtszunahme in der Perimenopause spiegeln eine erhöhte bzw. verlängerte endogene Östrogenexposition wider. Bei stark proliferierenden Zellen steigt die Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation, da die Möglichkeit der DNA-Reparatur reduziert ist. Somit kommt den Östrogenen eine Funktion als Tumorpromotoren zu. Eine andere Hypothese, die kontrovers diskutiert wird, nimmt an, dass Östrogene bzw. ihre Metabolite im Sinne von Mutagenen wirken und die DNA direkt schädigen. Dieser mutagene DNA-toxische Effekt und der proliferationsaktivierende Effekt sollen dabei synergistisch wirken (Emons et al. 2003, Yue et al. 2003, Yager et al. 2006).

In einem östrogenabhängigen Tumor werden mehrere Wachstumsfaktoren östrogenabhängig produziert, wodurch der Tumor sein Wachstum autokrin reguliert. Parallel zu dieser Steroidhormon-vermittelten Signalkette haben Protoonkogene und Tumorsuppressorgene Einfluss auf die Zellproliferation. Die medikamentöse Blockade der Steroidhormonrezeptoren führt zur Reduktion der Bildung verschiedener Wachstumshormone und folglich zu einer Reduktion des Tumorwachstums.

1896 wurde von Sir George Beatson, einem britischen Chirurgen, erstmals der mögliche Einfluss von in den Ovarien gebildeten Hormonen auf die Entstehung von Mammakarzinomen beschrieben. Er führte Ovariectomien durch, die die Regression von Mammakarzinomen zur Folge hatten (Beatson 1896). In den 1960er Jahren identifizierten Toft, Gorski und Jensen den Östrogenrezeptor (Toft und Gorski 1966; Jensen et al. 1968). Damit war es nun möglich, das

Ansprechen auf eine endokrine Therapie vorherzusagen. Mittlerweile wurde eine Vielzahl von Substanzen entwickelt, die die Östrogenrezeptorfunktion beeinflussen. Das verbreitetste Antiöstrogen ist das Tamoxifen®. Neben seiner antagonistischen Wirkung hat es auch eine agonistische Wirkung, auf der eine der erheblichsten Nebenwirkungen, das erhöhte Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms, basiert (Rageth 1995).

Der Einfluss von Gestagenen auf die Entstehung eines Mammakarzinoms wird derzeit kontrovers diskutiert. Studien wiesen sowohl einen proliferationsstimulierenden als auch –inhibierenden Effekt nach. In Abhängigkeit von der Struktur der verschiedenen Progesteronderivate und den Geweben, in denen sie untersucht wurden, zeigten sich androgene, synandrogene, antiandrogene oder östrogene Wirkungen (Santen 2003). Bis jetzt konnte jedoch eine Erhöhung des Mammakarzinomrisikos in Abhängigkeit endogener Progesteronspiegel nicht bewiesen werden (Missmer et al. 2004). Allerdings zeigten Studien zur Hormontherapie in der Postmenopause ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko durch eine kombinierte Östrogen- und Gestagentherapie gegenüber einer reinen Östrogengabe (Santen 2003).

Die Erfassung des Rezeptorstatus erfolgt über die immunhistochemische Bestimmung am Paraffinmaterial, wobei in Deutschland der sogenannte Remmele Score als standardisierte Methode in der Auswertung der Färbeergebnisse Einsatz findet. Dabei wird die Färbeintensität mit 0 bis 3 möglichen Punkten und die prozentuale Anzahl positiver Tumorzellen mit 0 bis 4 möglichen Punkten bewertet und anschließend das Produkt aus der Punktzahl für Färbeintensität und dem Punktwert für die Anzahl positiver Zellen gebildet, woraus ein Score zwischen 0 und 12 resultiert (Remmele et Stegner 1987), dargestellt in Tabelle 3 in Kapitel 3.3.

Eine weitere Auswertungsmethode der immunhistochemischen Hormonrezeptorbestimmung mit in Deutschland untergeordneter Rolle ist der Allred-Score, bei dem die Färbeintensität mit Punktwerten von 0 bis 3 mit der Anzahl positiver Zellen mit Punktwerten 0 bis 5 addiert wird und sich Score-Werte zwischen 0 und 8 ergeben. Bei Allred-Score-Werten >2 werden die Tumoren als rezeptorpositiv eingestuft (Allred et al. 1991).

Nach Definition der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) besteht eine antihormonelle Behandlungsindikation, wenn mehr als 1% der

Tumorzellen den Östrogen- und/oder den Progesteronrezeptor exprimieren (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2010). Eine aktuelle Richtlinie der American Society of Clinical Oncology in Zusammenarbeit mit dem College of American Pathologists definiert die Hormonrezeptorpositivität bei einem cutoff von mindestens 1% immunhistochemisch positiv angefärbter Tumorzellen für den Östrogenrezeptor oder Progesteronrezeptor (Hammond et al. 2010). Nach St. Gallen 2005 galten Tumoren mit 1 bis 10% positiven Tumorzellen noch als fraglich positiv (Goldhirsch et al. 2005). In der Konsensuskonferenz St. Gallen 2009 wurde festgelegt, dass eine endokrine Therapie bei jeglicher Östrogenrezeptorexpression, also auch unter 10% indiziert ist. Eine immunhistochemische Anfärbung in mehr als 50% der Tumorzellen wird als hoch endokrine-responsive eingeschätzt (Goldhirsch et al. 2009).

1.6.2 Her-2/neu

Her-2/neu (human epidermal growth receptor 2) ist ein membranständiger Rezeptor von der Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren. Er wird vom c-erb-B2-Gen (cellular avian erythroblastosis homologue B2) kodiert, dessen Amplifikation zu einer Überexpression des Her-2/neu führt und was von 20 bis 30% der Mammakarzinome und 60% der Carcinomata in situ amplifiziert wird (Slamon et al. 1987, Yaziji et al. 2004, Owens et al. 2004). Die Expression des Her-2/neu zeigt dabei eine negative Korrelation zur Hormonrezeptorexpression (Huang et al. 2005, Naeem et al. 2008, Gago et al. 2006), wobei nicht alle Studien diese Korrelation bestätigten (Kolar et al. 2002). Aufgrund der besseren Verfügbarkeit erfolgt der Her-2/neu-Nachweis primär immunhistochemisch. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass nur Patientinnen mit einer immunhistochemisch (Score 3) oder mittels in-situ-Hybridisierung nachgewiesenen Amplifikation des c-erb-B2-Gens von einer Herzeptin® -Therapie profitieren (Slamon et al. 2001). Patientinnen mit einem Score 2 zeigten bei gleichzeitiger c-erb-B2-Genamplifikation (FISH) eine ähnlich hohe klinische Ansprechrate auf Trastuzumab® wie bei einem immunhistochemisch nachgewiesenen Score 3 (Schaller et Untch 2002). Deshalb werden Patientinnen mit einem IHC-Score von 2 mittels geeigneter in situ Hybridisierung (FISH, SISH, CISH u.a.) nachgetestet und erhalten bei nachgewiesener c-erb-B2-

Genamplifikation eine Therapie mit Herceptin® (Ellis et al. 2000, Perez et al. 2002).

1.7 Prognostische und prädiktive Faktoren

Systemische Therapien sind potentiell toxisch und die Identifikation von Hochrisikopatientinnen sowie Patientinnen, die von einer bestimmten Therapie profitieren würden ist eine vordergründige Aufgabe der Untersuchungen des Mammakarzinoms. Zu den traditionellen prognostisch relevanten Faktoren des Mammakarzinoms gehören die Tumorgroße, Lymphknotenstatus, der histologische Tumortyp, der Differenzierungsgrad, Hormonrezeptorstatus und Gefäßinvasion, die nicht nur die Prognose der Patientinnen beeinflussen, sondern zum Teil auch einen prädiktiven Wert in der Aussage über das Ansprechen auf verschiedene Therapiekonzepte besitzen. In verschiedenen Studien wurden zudem neuere Prognosefaktoren untersucht und vorgeschlagen, z.B. Proliferationsmarker Ki-67, Lymphknotenmikrometastasen (Truong et al 2005), Urikinase Plasminogen Aktivator (uPA)/Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI-1)-System-Expression (Look et al. 2002, Harbeck et al. 2006), Cyclin E-Überexpression (Wang et Shao 2006), CA 15-3, CA 27.29, Carcinoembryonales Antigen, hEGFR2 (Harris et al. 2007). Mehr als 100 individuelle Faktoren sind erforscht und veröffentlicht worden, jedoch nur einige davon haben als prognostisches Instrument den Weg in die klinische Anwendung gefunden.

Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit an Stanzbiopsie und Exzidat vergleichend untersuchten histopathologischen Tumoreigenschaften hinsichtlich ihrer prognostischen und prädiktiven Bedeutung näher erläutert werden.

1.7.1 Der histologische Typ als prognostischer Faktor

Ein prognostischer Faktor, der vor allem in den 1990er Jahren in zahlreichen Studien untersucht wurde, ist der histologische Tumortyp. In einer großen Langzeitstudie von Elston und Ellis et al. (1992) bestand bei Patientinnen mit dem häufigsten histologischen Tumortyp, dem invasiv-duktalem Karzinom, NOS (von Elston und Ellis et al. als ductale carcinoma no special type, NST, beschrieben) eine deutlich schlechtere Prognose mit einem 10-Jahres-Überleben von 47%. Diesem stellten Elston und Ellis et al. (1992) die so

genannten „special types of breast carcinoma“ mit einer signifikant deutlich besseren Prognose mit einem 10-Jahres-Überleben von 80 – 90% gegenüber, zu denen das tubuläre, das invasiv-cribriforme, das muzinöse sowie das tubulo-lobuläre Karzinom zählten. Eine ebenfalls signifikant bessere Prognose (10-Jahresüberleben bis 69%) als das reine invasiv-duktales Mammakarzinom fand sich bei den gemischt tubulären, bei den klassischen lobulären sowie bei den gemischt invasiv-duktales Karzinomen, welche neben der invasiv-duktales Komponente noch Anteile eines spezifischen Subtypes aufwiesen. Das medulläre und atypisch medulläre, solide lobuläre Karzinom und das duktulo-lobuläre Karzinom zeigten dem gegenüber eine ähnliche Prognose wie das invasiv-duktales Karzinom, NOS. Der histologische Tumortyp korrelierte mit dem Langzeitüberleben, besaß jedoch eine geringere prognostische Bedeutung als der Differenzierungsgrad eines Mammakarzinoms (Denley et al. 2001). Pereira et al. (1995) wiesen in einer Studie von 1995 ein ähnliches Ergebnis auf und unterteilten die histologischen Typen in verschiedene Prognosegruppen, zeigten aber auch, dass der histologische Typ nicht allein betrachtet werden sollte, sondern das Grading eine wichtige Rolle einnimmt, in dem sie eine breite Variation der Überlebenszeit innerhalb eines histologischen Typus unterschiedlicher Differenzierung beschrieben. Zum Teil hat der histologische Tumortyp Einfluss auf das operative Vorgehen. So schlagen einige Autoren bei Anwesenheit einer invasiv-lobulären Komponente eine ausgedehntere Exzision des Tumors vor (Denley et al. 2001, Zakhour et al. 1999). Bis heute nimmt der histologische Typ als Prognosefaktor und vor allem Einflussfaktor auf die Therapieentscheidung keine derart große Rolle ein, wie sie die Untersuchungen der 1990er Jahre andeuteten. Die meisten jüngeren Studien vernachlässigen ihn vielmehr und stellen ihn damit hinter andere traditionelle und neuere Prognosefaktoren zurück (z.B. Badoual et al. 2005, Bundred 2001).

1.7.2 Der Differenzierungsgrad als prognostischer Faktor

Bereits 1925 konnte Greenhough eine Korrelation der Prognose mit dem Grad der histologischen Differenzierung zeigen, wobei eine Verschlechterung des Überlebens mit einem Anstieg des Gratings korrelierte (Greenhough 1925). Nachfolgend fanden viele Studien eine signifikante Korrelation zwischen dem Überleben und dem Differenzierungsgrad eines Tumors, wobei jedoch

unterschiedliche Methoden zur histologischen Graduierung angewandt wurden, was die Reproduzierbarkeit einschränkte. Heute findet in Deutschland überwiegend das Gradingssystem nach Elston und Ellis mit einem festgeschriebenen Scoring-System Anwendung (siehe Tabelle 1, Kapitel 1.4). Dabei muss auch bei diesem Gradingssystem eine gewisse Observervariabilität erwähnt werden, die vor allem bei der Evaluation der mitotischen Aktivität auftritt, weshalb hier ein erfahrener Pathologe erforderlich ist, der gegebenenfalls seine Ergebnisse von einem zweiten Pathologen abgleichen lässt. Auch Elston und Ellis konnten in ihrer Langzeitstudie von 1991 eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem Differenzierungsgrad und der Prognose darstellen, wobei sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben bei schlecht differenzierten Mammakarzinomen im Vergleich zu gut differenzierten Karzinomen deutlich niedriger ausfiel (Elston und Ellis 1991). Schlecht differenzierte Tumoren zeigten häufiger lymphovaskuläre Invasionen, was selbst bei Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen eine schlechtere Prognose bedingte (Bundred 2001) und waren häufiger korreliert mit prognostisch schlechter eingeschätzten histologischen Typen (Pereira et al. 1995). Der mit einer schlechteren Prognose einhergehende molekulargenetische sogenannte basal-like-Typ zeigte ebenfalls häufiger eine schlechte Differenzierung (G3), wobei eine Korrelation zwischen histomorphologischen Parametern und molekulargenetischen Prognosefaktoren hergestellt werden konnte (Fulford et al. 2007). In verschiedenen Studien wurde in diesem Zusammenhang dargestellt, dass ein schlechter Differenzierungsgrad eines Tumors häufig mit ebenfalls die Prognose verschlechternden Faktoren, wie dem Proliferationsindex (immunhistochemisch dargestellt durch das Antigen Ki-67 bzw. MIB-1 oder Histon H3), die Expression des EGFR (Lewis et al. 1990) oder bestimmter Onkogenprodukte korrelierte (Dublin et al. 1999). Kwok et al. (2010) zeigten eine bessere Übereinstimmung der immunhistochemisch mittels Ki-67 und Histon H3 (PPH3) ermittelten Proliferationsaktivität zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat als der Vergleich der am H&E ermittelten Mitoserate zwischen Stanzbiopsie und Exzidat, so dass der immunhistochemisch bestimmten Proliferationsaktivität eine höhere Reproduzierbarkeit zugesprochen wurde. Veronese et al. (1993) fanden in diesem Kontext, dass Patientinnen, deren Tumoren in mehr als 50% Ki-67 exprimierten, einem hohen

Rezidivrisiko unterlagen. Wiesner et al. (2009) zeigten eine Korrelation der Ki-67-Expression mit dem Hormonrezeptor- und Her-2/neu-Status, Tumorstadium und der Prognose und die Überlegenheit des Markers Ki-67 als prognostischer Faktor vor dem Grading.

Der Differenzierungsgrad findet berechtigt durch seine hohe prognostische Bedeutung Niederschlag im Nottingham-Prognose-Index (Elston und Ellis 1991).

1.7.3 Lymphgefäßinvasion als prognostischer Faktor

Zur Lymphgefäßinvasion als prognostischen Faktor gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. Einige Studien konnten keine signifikante Korrelation zwischen einer Lymphgefäßinvasion und der Prognose finden. Andere wiederum stellten einen Zusammenhang der Prognose mit dem Vorhandensein von Lymphgefäßinvasionen dar (z.B. Locker et al. 1989). Dies mag zum einen daran liegen, dass die Diagnose einer Tumorinfiltration in Lymphgefäße einer relativ hohen Interobservervariabilität unterliegt und artefizielle Weichgewebsspalträume (sogenannte Schrumpfarfakte) eine erhebliche Anzahl an Fehleinschätzungen erzeugt. Diese Probleme bei der Diagnose können durch eine gute Gewebefixation und das Festhalten an strikten Kriterien reduziert werden. Dabei sollten Gefäßinvasionen nur im den Tumor umgebenden Weichgewebe und nicht direkt innerhalb des Tumors diagnostiziert werden (Sternberg et al. 1999). Das infiltrierte Lymphgefäß sollte durch eine nachweisbare endotheliale Auskleidung klar definierbar sein, die wenn notwendig auch immunhistochemisch (z.B. anhand des membranständigen Lymphgefäß-assoziierten Antigens Podoplanin) nachgewiesen werden kann. Unter diesen Bedingungen konnte eine Reihe von Studien eine zufriedenstellende Reproduzierbarkeit darstellen. So zeigten z.B. Pinder et al. (1994) eine signifikante Korrelation der Lymphgefäßinvasion mit dem Vorhandensein von lokoregionären Lymphknotenmetastasen. Das vermehrte Auftreten eines frühzeitigen Rezidivs bei lymphknotennegativen Patientinnen wies auf den prognostischen Wert der Lymphgefäßinvasion auch unabhängig vom Lymphknotenstatus hin. In einer multivariaten Analyse von Schoppmann et al. (2004) zeigte sie sich als unabhängiger Faktor für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Seit der Konsensus-Konferenz in St. Gallen 2005 wird die

Lymphgefäßinvasion als etablierter negativer prognostischer Faktor angesehen und geht in die Risikoklassifikation bei nodalnegativen Patientinnen ein.

1.7.4 Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus als prognostischer und prädiktiver Faktor

Der Hormonrezeptorstatus beim Mammakarzinom hat eine breite klinische und therapeutische Relevanz erlangt und kann als wichtiger prognostischer und prädiktiver Parameter eingestuft werden. Er besitzt eine prädiktive Bedeutung für den Erfolg einer endokrinen Therapie. Patientinnen erhalten bei positivem Östrogenrezeptorstatus eine adjuvante antihormonelle Therapie, wobei die Hypothese zugrunde liegt, dass disseminierte residuale Tumorzellen die Östrogenrezeptorexpression wie im Primärtumor aufweisen. Eine Studie von Iguchi et al. (2003) zeigte hier jedoch auch eine deutliche Diskrepanz von 24,1% zwischen der Östrogenrezeptorexpression am Primärtumor und den regionären Lymphknotenmetastasen.

Die Östrogenwirkung basiert auf der Bindung an zwei spezifische intrazelluläre Rezeptoren, den ER α und ER β , welche als hormonabhängige Transkriptionsregulatoren fungieren (Sommer et al. 2001). Während der Östrogenrezeptor α als prognostischer und prädiktiver Faktor etabliert ist, wurde die prognostische Signifikanz des Östrogenrezeptors β noch nicht ausreichend definiert (Speirs et al. 2000). Der Wert des Östrogenrezeptorstatus als eine unabhängige prognostische Variable ist eingeschränkt durch seine häufige Assoziation mit anderen, die Prognose günstig beeinflussenden Faktoren, wie eine gute Differenzierung des Tumors, ein höheres Alter der Patientin, eine niedrigere Proliferationsaktivität und andere (Donegan 1997). Zudem profitieren östrogenrezeptorpositive Patientinnen so beständig von einer adjuvanten oder palliativen Hormontherapie, dass es schwer ist, die prognostische Bedeutung des Östrogenrezeptorstatus vom Einfluss der Therapie zu trennen (Esteva et al. 2004).

Progesteronrezeptoren sind ein Reaktionsprodukt eines biologisch funktionierenden Östrogenrezeptorsystems. Wenn Progesteronrezeptoren nachweisbar sind, muss also von einer Östrogenrezeptorexpression ausgegangen werden, auch bei messtechnisch negativem Östrogenrezeptor-

status, so dass auch hier ein Benefit aus einer Hormontherapie zu erwarten ist (Dieing et Possinger 2001).

Gegenüber einem Ansprechen rezeptorpositiver Tumoren auf eine endokrine Therapie scheinen rezeptornegative Tumoren sensitiver auf eine Chemotherapie zu reagieren (Funke et al. 2005). Zum anderen wird der Progesteronrezeptorstatus als unabhängiger Prognosefaktor des Mammakarzinoms beschrieben, wobei ein positiver Rezeptornachweis mit einer besseren Prognose einhergeht (Lamy et al. 2002, Latiano et al. 2010). Die schlechteste Prognose zeigten Patientinnen mit einem negativen Progesteron- und positiven Östrogenrezeptorstatus (Latiano et al. 2010). In einer Studie der Universitätsfrauenklinik Erlangen 1990 fand sich bei einer hohen Patientenzahl und langer Nachbeobachtungsdauer ein positiver Progesteronrezeptorstatus mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 78% versus einer 5-Jahres-Überlebensrate von 55% bei Progesteronrezeptor-negativen Patientinnen, während dem Östrogenrezeptor keine prognostische Relevanz nachgewiesen werden konnte. Diese bessere Prognose war besonders deutlich nachweisbar bei Lymphknotenpositiven Patientinnen (Merkle et al. 1990).

1.7.5 Her-2/neu als prognostischer und prädiktiver Faktor

In einer Studie von Slamon et al. (1987) sowie in zahlreichen weiteren Studien konnte eine direkte Korrelation der c-erb-B2-Onkogen-Amplifikation beziehungsweise Her-2/neu-Expression mit einer schlechteren Überlebensrate und dem frühzeitigeren Auftreten eines Rezidivs beim Mammakarzinom nachgewiesen werden. (Slamon et al. 1987, Paik et al. 1990, Elledge et al. 1992, Ross et al. 1998, Bundred 2001). Zudem zeigten Konecny et al. (1998) eine Korrelation der Gesamtprognose mit der Überexpression von Her-2/neu bei Hochrisiko-Patientinnen mit >10 befallenen Lymphknoten. In einer Studie von Allred et al. (1992) fand sich für Her-2/neu eine prognostische Bedeutung vor allem bei Patientinnen der low risk – Gruppe ohne wesentliche in situ-Komponente (kleine Tumorgroße, ER-positiv), indem bei Patientinnen dieser Gruppe mit positivem Her-2/neu-Status das 5-Jahres-Überleben deutlich höher war als bei Patientinnen dieser Gruppe mit negativem Her-2/neu-Status.

Neben dieser prognostischen Bedeutung stellt Her-2/neu einen prädiktiven Faktor für das Therapieansprechen auf den monoklonalen Her-2/neu-Antikörper Herceptin[®] dar, dessen Anwendung das Rezidivrisiko und die Mortalität bei 30

bis 50% der Patientinnen, vor allem in frühen Stadien, verminderte und auch im metastasierten Stadium die Progression des Tumorleidens aufhielt und die Überlebenszeit verbesserte (Viani et al. 2007, Romond et al. 2005, Piccart-Gebhart et al. 2005). Kontrovers diskutiert wird, dass eine Her-2/neu-Expression eine relative Resistenz auf eine endokrine Therapie bewirken könnte, wobei dieser Effekt beschränkt auf die Östrogenrezeptormodulator-Therapie (Tamoxifen[®]) zu sein scheint und wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Therapie mit Aromatase-Inhibitoren hat (Ellis et al. 2001, Bianco et al. 1998, Pinto et al. 2001, Osborne et al. 2003). Das könnte Bedeutung bei den selteneren Fällen mit einer Her-2/neu-Überexpression und gleichzeitig positivem Hormonrezeptorstatus besitzen. Entgegengesetzt dazu korrelierte eine Her-2/neu-Expression mit einem besseren Ansprechen auf eine Anthrazyclin-Therapie, wobei dies auf einer Koamplifikation des Her-2/neu mit Topoisomerase II, was den Angriffspunkt dieses Agens darstellt, beruht (Pritchard et al. 2006, Cardoso et al. 2004).

1.7.6 Tumorgröße und Lymphknotenstatus als prognostische Faktoren

Die Größe des Primärtumors und die Überlebenszeit der Patientinnen verhalten sich umgekehrt proportional zueinander. Der Befall oder das Fehlen von axillären Lymphknotenmetastasen ist einer der bedeutendsten prognostischen Faktoren, indem sowohl die Anzahl befallener Lymphknoten als auch die Lokalisation der befallenen Lymphknoten die Prognose beeinflusst (Fischer et al. 1983, Bundred et al. 2001, Cinafrocca et al. 2004). Die nodal-positiven Frauen werden in Subgruppen mit 1-3, 4-9 sowie 10 und mehr befallene Lymphknoten unterteilt (Possinger et al. 2006). Gleichzeitig korrelieren Primärtumorgröße und Lymphknotenbefall (Possinger et al. 2006). Carter et al. (1989) zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung in regionäre axilläre Lymphknoten von der Tumorgröße abhängt. Patientinnen mit einem Stadium T1 zeigten in 70% einen negativen Lymphknotenstatus. Neben der Tumorgröße korrelierte der Differenzierungsgrad sowie der Nachweis von Lymphgefäßinvasionen mit dem Auftreten regionärer Lymphknotenmetastasen (Turner et al. 2000, Weiser et al. 2001). Mehrere Arbeitsgruppen haben versucht, über Score-Systeme den zu erwartenden Lymphknotenstatus vorherzusagen, wobei Patientinnen mit hohem Risiko einer

Lymphknotenmetastasierung definiert werden konnten. Es gelang jedoch nicht, eine Gruppe mit ausreichender Genauigkeit zu definieren, bei der ein negativer Lymphknotenstatus zu erwarten wäre (Silverstein et al. 2001, Axelsson et al. 2000).

1.8 Diagnostik des Mammakarzinoms

Durch zahlreiche Studien belegt ist unbestreitbar, dass eine frühe Erkennung eines Mammakarzinoms und die damit mögliche frühe therapeutische Intervention zu einer Überlebensverlängerung führt, wohingegen bei metastasierten Stadien die Prognose der Patientinnen deutlich schlechter wird (Bundred et al. 2001).

Am Anfang jeder Diagnostik steht die Inspektion und ärztliche Tastuntersuchung der Mammæ, der supra- und infraclaviculären sowie der axillären Lymphknoten. Bei hierbei erfassten auffälligen Befunden schließt sich die Mammographie an, die als bildgebendes Verfahren in der Primärdiagnostik den Vorrang vor anderen bildgebenden Methoden besitzt. Neben der palpatorischen und inspektorischen Untersuchung nimmt die Mammographie dabei eine zentrale Stellung in der Früherkennung des Mammakarzinoms ein. Mehrere randomisierte Studien zeigten, dass durch ein systematisches Mammographiescreening besonders bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr die Brustkrebssterblichkeit um 20 bis 40% reduziert werden kann (Nystrom et al. 2002). Zum 1. Januar 2004 wurde vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in Deutschland ein bundesweites und flächendeckendes Screeningprogramm verabschiedet. Danach erhält jede Frau in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren eine Einladung zum Mammographiescreening (Kreienberg et al. 2006). Die Mamasonographie ergänzt die palpatorische Untersuchung und den Mammographie-Befund vor allem bei unklaren Befunden, wobei sie bei Frauen unter 40 Jahren als bildgebende Methode der ersten Wahl empfohlen wird (Nothacker et al. 2007; Kreienberg et al. 2008). Das MRT wird im Rahmen des präoperativen lokalen Stagings beim lobulären Mammakarzinom empfohlen (Kreienberg et al. 2008). Alle klinischen, sonographischen und mammographischen unklaren Läsionen sollten histologisch abgeklärt werden. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer histologischen Abklärung einer mammographisch auffälligen Läsion

erfolgt anhand der BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging - Reporting And Data System, American College of Radiology 1992 und 1998 und aktuell 11/2003; Fischer 2003). In den Interdisziplinären S3-Leitlinien wird dabei eine Gewebeprobengewinnung bei als Kategorie IV und V nach BI-RADS eingestuften Läsionen mittels Stanzbiopsie, Vacuumbiopsie oder offener Biopsie empfohlen (Kreienberg et al. 2008). Die Feinnadelbiopsie wird als Standardmethode dabei nicht anerkannt.

Ein bereits prätherapeutisches Staging (Röntgen- Thorax, Leber-sonographie, Skelettszintigraphie) ist angebracht bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung.

Zur Gewinnung einer Gewebeprobe stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Die perkutanen Biopsieverfahren haben dabei die offene Biopsie weitgehend verdrängt, da sie kostengünstiger, zeitsparender und mit weniger Morbidität belastet sind als ein operativer Eingriff (Buchberger et al. 2002).

Bei der Feinnadelaspirationszytologie (FNA) wird mit einer dünnen Nadel (21 bis 25 Gauge) Flüssigkeit aspiriert. Das gewonnene Zellmaterial wird entweder in Kochsalzlösung gebracht oder direkt auf einen Objektträger ausgestrichen. Die deutsche Krebsgesellschaft e.V. sieht die FNA nicht als Standardmethode an. Gerade bei soliden Veränderungen wurde sie von der Stanzbiopsie abgelöst und kommt primär zur Entlastung und diagnostischen Punktion von zystischen Befunden zur Anwendung. Eine sichere Unterscheidung zwischen invasiven und nicht-invasiven Tumoren, ein Grading sowie eine Rezeptorbestimmung sind mit diesem Verfahren nicht möglich. Pisano et al. (1998) zeigten eine Rate inadäquater Aspirationen von 35,4%.

Bei der Stanzbiopsie werden im Gegensatz zur Aspirationszytologie ganze Gewebezyylinder entnommen. Dies erfolgt mit einem größeren Nadellumen von mindestens 14 G und unter Zuhilfenahme einer automatischen Biopsiepistole. Dabei wird die Entnahme der Proben aus verschiedenen Arealen des abzuklärenden Befundes empfohlen. Die Gewinnung der Stanzbiopsien erfolgt entweder stereotaktisch oder sonographisch gesteuert, wobei mindestens 3 repräsentative Proben entnommen werden sollen (Kreienberg et al. 2008). Die bildgebenden Verfahren werden in Abhängigkeit von Untersucher, Patient und der zu untersuchenden Mammaläsion eingesetzt. So ist für Läsionen mit Kalzifikationen die Stereotaxie geeigneter, bei der Sonografie die Echt-Zeit-

Darstellung der Biopsienadel und die Kostengünstigkeit von Vorteil. Das Risiko einer Tumorzellverschleppung in den Stichkanal soll durch die Anwendung einer Führungskanüle, durch die die eigentliche Stanzkanüle geführt wird, minimiert werden. Das Gewebe wird anschließend in neutral gepuffertem Formalin fixiert (Stoeckelhuber et Fischer 2006).

1995 wurde mit der vakuumentstützten Stanzbiopsie ein weiteres Verfahren eingeführt. Dabei handelt es sich um eine stereotaktisch gezielte Schneidebiopsie mit Gewebezylindern bis 2 cm im Durchmesser (Parker et al. 1995). Sie erreicht eine höhere Sicherheit in der Gewinnung diagnostisch repräsentativen Materials, während in der üblichen Stanzbiopsie nach Fahrbach et al. (2006) bei 2,1% der Fälle das stanzbiopsisch gewonnene Material für die Diagnostik nicht ausreichend war. Diese Methode hat sich jedoch aufgrund der Invasivität, der hohen Kosten und der begrenzten Einsetzbarkeit nur in speziellen Fragestellungen, z. B. die gezielte Biopsie von Mikroverkalkungen oder bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung, durchgesetzt.

Bis in die 1990er Jahre war die offene chirurgische Exzisionsbiopsie die Methode der Wahl zur Abklärung malignitätsverdächtiger Läsionen der Mamma, wurde jedoch mittlerweile von den oben genannten mikroinvasiven Biopsiemethoden abgelöst. Bei der offenen diagnostischen Exzision wird die suspekte Läsion bzw. das operationsrelevante Zielvolumen präoperativ mit einem Draht markiert. Die intraoperative Diagnostik mittels Schnellschnitt soll dabei eine Ausnahme, z.B. bei tastbaren Läsionen, die größer als 10 mm sind, darstellen (Kreienberg et al. 2008).

Vor- und Nachteile der Stanzbiopsie sind zum einen im Vergleich zur offenen chirurgischen Biopsie zum anderen im Vergleich zur Feinnadelaspiration (FNA) mehrfach untersucht worden. Die Sensitivität der Stanzbiopsie im Vergleich zur FNA wird dabei wesentlich höher eingeschätzt (Joshi et al. 1999), zudem sind an der Stanzbiopsie mehr Aussagen zur Typisierung, Differenzierung, eventuellen Gefäßinvasion, Rezeptorstatus etc. möglich. Problematisch in Hinblick auf eine stanzbiopsische Diagnostik sind jedoch Läsionen sehr geringer Größe (kleiner 5 mm), da diese durch die Biopsie entweder bereits zum großen Teil entfernt werden oder später sonografisch nicht mehr auffindbar sein können (LaTrenta et al. 2003). Ausserdem stellt die Stanzbiopsie im Vergleich zur offenen Exzision einen gering invasiven Eingriff dar und ist zudem deutlich

kostengünstiger. Litherland et al. (1995) beschrieben einen Anstieg der Häufigkeit präoperativ diagnostizierter Mammaläsionen um 20%, chirurgisch-diagnostische Biopsien sanken um 64%. In 74% konnte mittels Stanzbiopsie ein maligner Tumor erkannt werden. Die Stanzbiopsie hat so dazu beigetragen, das Management radiologisch erkannter Karzinome signifikant zu verbessern.

Kann bei einer Stanzbiopsie kein diagnostisch verwertbares Material gewonnen werden oder besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen radiologischer und histopathologischer Diagnose, z.B. BI-RADS Kategorie V und benigner histologischer Befund, ist eine anschließende Abklärung mittels offener diagnostischer Exzision möglich.

1.9 Therapie des Mammakarzinoms

1.9.1 Operative Therapie

Als Basis für die Therapie des invasiven Mammakarzinoms steht die operative Entfernung des Tumors in Form einer brusterhaltenden Therapie (BET) oder der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit der Möglichkeit rekonstruktiver Maßnahmen. Die brusterhaltende Therapie mit anschließender Bestrahlung ist dabei der MRM hinsichtlich des Überlebens gleichwertig. Als Indikation für eine modifizierte radikale Mastektomie gelten nach den interdisziplinären S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. diffuse ausgedehnte Kalzifikationen vom malignen Typ, Multizentrität, inkomplette Tumorentfernung, inflammatorisches Mammakarzinom, nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis, Kontraindikationen für eine Nachbestrahlung sowie der Wunsch der Patientin (Kreienberg et al. 2008).

Zur operativen Therapie gehört auch die Entfernung der regionären Lymphknoten. Der Lymphknotenstatus stellt einen der wichtigsten prognostischen Faktoren dar und vor allem der Befall von mehr als 4 Lymphknoten gilt als Parameter, welcher mit einer schlechten Prognose einhergeht und entsprechende therapeutische Konsequenzen erfordert (Tonini et al. 2008). Dabei hat sich mittlerweile bei kleinen, klinisch nodal negativen Tumoren (<2cm) das Konzept der Sentinellymphknotenbiopsie durchgesetzt (Kühn et al. 2007), wobei eine Identifikation nodal-negativer Patientinnen unter Vermeidung der mit einer höheren Morbidität einhergehenden axillären

Lymphnodektomie angestrebt wird (Lyman et al. 2005). Bei größeren Tumoren, klinisch nodal-positivem Status und bei positivem Sentinellymphknoten erfolgt die axilläre Lymphnodektomie des Level I und II.

1.9.2 Strahlentherapie

Eine adjuvante Strahlentherapie ist im Anschluss an eine brusterhaltende Operation indiziert, um das Risiko eines Lokalrezidivs zu vermindern, wobei die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um 10% verbessert wird (Sauer et al. 2005, Possinger et al. 2006). Desweiteren empfehlen die Interdisziplinären S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der DKG eine postoperative Radiotherapie nach Mastektomie bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko, welches bei einem pT3/pT4-Status (fortgeschrittene lokale Ausdehnung des Tumors), R1-/R2-Resektion (keine vollständige operative Entfernung des Tumors) und einem positiven Nodalstatus besteht (Kreienberg et al. 2008, Sauer et al. 2001).

1.9.3 Adjuvante systemische Therapie

Art und Umfang einer adjuvanten systemischen Behandlung orientieren sich an der individuellen Risikokonstellation (Lymphknotenstatus, primäre Tumorgroße, Hormonrezeptor- und Menopausenstatus, Differenzierungsgrad). Die 10-Jahres-Mortalität kann durch eine zytostatische Behandlung bei Frauen unter 50 Jahren um 6-12% und zwischen 50 und 69 Jahren um 2-6% gesenkt werden (Possinger et al. 2006). Somit scheint der größte Nutzen der adjuvanten systemischen Therapie bei jüngeren, nodal-negativen Frauen vorzuliegen.

Der Stellenwert einer endokrinen systemischen Therapie ist in vielen randomisierten Studien untersucht worden. In einer Metaanalyse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) zeigte sich, dass die adjuvante Tamoxifengabe das jährliche Mortalitätsrisiko um $17 \pm 5\%$ reduziert, das 10-Jahres-Überleben um 3,5% steigert sowie die Erkrankungsrückfallrate um 5,1% senkt (EBCTCG 2005). Voraussetzung ist ein positiver Hormonrezeptorstatus.

Patientinnen mit einem positiven Her-2/neu-Status (Score 3 im immunhistochemischen Nachweis oder positiver FISH) können adjuvant eine Therapie mit Trastuzumab[®], eventuell kombiniert mit einem Taxanhaltigen

Chemotherapeutikum erhalten. Mehrere Studien wiesen bei einer adjuvanten Behandlung mit Trastuzumab® in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie eine Senkung der Mortalität um 30% nach (Joensuu et al. 2006, Piccart-Gebhart et al. 2005; Kreienberg et al. 2008). Andere Studien (HERA-, BCIRG 006-, Intergroup N9831 NSABP B-31-, FinHer-Studie) zeigten unter adjuvanter Therapie mit Trastuzumab® im Anschluss oder während einer laufenden Chemotherapie eine niedrigere Rezidivrate sowie eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (Beneder et al. 2008).

1.9.4 Primäre systemische Therapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie kann vor allem bei lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen, bei denen primär einer R0-Resektion nicht möglich ist, eine bessere Operabilität mit letztlich kurativem Ansatz erlauben. Sie erhöht zudem die Möglichkeit einer brusterhaltenden Therapie und erlaubt eine Kontrolle des Ansprechens des Tumors auf ein bestimmtes Therapeutikum. Sie ist damit indiziert bei primär inoperablen Tumoren, bei Patientinnen mit einer Indikation zur Mastektomie und dem Wunsch einer brusterhaltenden Therapie sowie beim inflammatorischen Mammakarzinom (Possinger et al. 2006). Zudem kann bei der neoadjuvanten Therapie das Ansprechen des Tumors verfolgt werden und eine Vorhersage des Therapieeffektes bei geplanter adjuvanter Therapie erfolgen. Zeigt sich kein Ansprechen der primär systemischen Therapie, sind ein Abbruch und die Vermeidung einer ineffektiven adjuvanten Therapie möglich. Dieser in-vivo-Chemosensitivitätstest hat so auch eine wissenschaftliche Bedeutung bei der Untersuchung der Effektivität unterschiedlicher Chemotherapieregime. Verschiedene Studien zeigten, dass mit bestimmten chemotherapeutischen Kombinationen, auf die hier nicht gesondert eingegangen werden soll, bessere Raten der kompletten Remission und auch höhere Raten an brusterhaltenden Operationen erreicht werden können. Es stellte sich dar, dass die neoadjuvante Chemotherapie der adjuvanten an Effektivität nicht unterlegen ist (National-Surgical-Breast-and-Bowl-Project (NSABP)-B-27-Studie und B-18-Studie; Geparduo-Studie der German Adjuvant Breast Cancer Study Group (GABG); Arbeitsgemeinschaft-Gynäkologische Onkologie (AGO)-Studie, von Minckwitz 2003; Eiermann et Kaiser 2009). Weitere Indikationen der primären systemischen Therapie sind

Umstände, bei denen eine Operation herausgeschoben werden soll, z.B. bei Kontraindikationen für eine Operation oder bei schwangeren Patientinnen (von Minckwitz und Kaufmann 2002).

Die Option der neoadjuvanten Therapie besteht für jedes Mammakarzinom, bei dem nach klinischer, bildgebender und histologischer Beurteilung der Prognosefaktoren von der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie auszugehen ist (Kreienberg et al. 2008). In einer deutschen Metaanalyse an 6402 Patientinnen profitierten besonders Patientinnen mit G3-Karzinomen, hormonrezeptor- und Her-2/neu-negativen Tumoren (triple-negativ), Her-2/neu-positiven Tumoren (bei additiver Trastuzumab[®]-Therapie) sowie Patientinnen mit einer objektiven Tumorremission nach 2 Zyklen TAC (Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid), Patientinnen mit Tumoren < 5cm Größe und junge Patientinnen von einer neoadjuvanten Chemotherapie (von Minckwitz et al. 2009). So wird als wichtigster prädiktiver Marker für das Ansprechen eines Taxan-Anthracyclin-haltigen Regimes ein negativer Hormonrezeptorstatus beschrieben (Kreienberg et al. 2008) mit einer Rate an pathologischen kompletten Remissionen von bis zu 40%. Primäre Hormontherapien bieten sich vor allem bei älteren Frauen mit hormonrezeptorpositiven, lokal fortgeschrittenen Tumoren an, für die ein operatives Vorgehen oder eine Chemotherapie nicht in Frage kommen (Semiglazow et al. 2004).

Die Entscheidung zur neoadjuvanten Chemotherapie wird unter anderem an der Diagnose und damit verbundenen Ermittlung von Prognosefaktoren an der Stanzbiopsie getroffen. Neben den klinisch präoperativ erhobenen Faktoren wie Tumorgröße, Nodalstatus, Fernmetastasen haben besonders das histologische Grading und der Hormonrezeptorstatus sowie der Her-2/neu-Status entscheidende Bedeutung bei der Planung des neoadjuvanten und folgenden adjuvanten Therapieregimes. So profitieren postmenopausale Patientinnen mit stark hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen, bei denen eine adjuvante Chemotherapie und/oder eine Operation nicht möglich sind, von einer neoadjuvanten Hormontherapie.

2. Zielstellung

Die Stanzbiopsie als minimal-invasives diagnostisches Verfahren unterliegt einem zunehmenden Bedarf an prognostischen und prädiktiven Informationen als Basis der definitiven operativen Therapie sowie der adjuvanten systemischen Therapie und leistet zudem einen Beitrag zur Identifikation von Patientinnen, die von einer primären systemischen Therapie profitieren könnten oder bei denen zum Beispiel eine brusterhaltende Therapie abzuraten wäre (z.B. Patientinnen mit Gefäßinvasionen). Der Wert der Stanzbiopsie als Grundlage zur Abschätzung prognostischer Faktoren wird dabei zum Teil durch sogenannte Stichprobenfehler auf dem Boden einer mehr oder weniger ausgeprägten Heterogenität des Tumors gemindert (Denley et al. 2001). So können Entnahmelokalisation der Stanzbiopsie und der an dieser Stelle eruierte histologische Befund mit dem Ort der histologischen Untersuchung am endgültigen Operationspräparat von einander abweichen und somit zu unterschiedlichen Ergebnissen an Stanzbiopsie und Tumorexzidat führen. Andererseits bringt das Gewebe der Stanzbiopsie aufgrund seiner meist optimalen Formalinfixierung oft bessere Resultate, vor allem in der immunhistochemischen Diagnostik als die zum Teil schlechter fixierten Gewebeanteile aus einem großen Tumorexzidat (Denley et al. 2001).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluierung der Konkordanz und damit der Repräsentativität der Diagnose maligner epithelialer Tumoren der Mamma an der präoperativ gewonnenen Stanzbiopsie im Vergleich zum Resektat. Die an der Biopsie und dem nachfolgenden Tumorexzidat erhobenen prognostischen und prädiktiven Faktoren, wie histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus und Her-2/neu-Status wurden zu diesem Zweck einander gegenübergestellt und mit den Ergebnissen in der Literatur verglichen.

Im Einzelnen ergeben sich daraus die folgenden Fragestellungen:

1. Welche Konkordanz besteht zwischen der Diagnose von histologischem Tumortyp, Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion, Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptor sowie Her-2/neu-Status zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat und ist das Ergebnis an der Stanzbiopsie geeignet, eine sichere prognostische und prädiktive Aussage über den gesamten Tumor zu treffen?
2. Wie hoch ist der Anteil fehleingeschätzter Dignität an der Stanzbiopsie und welche Ursachen könnten dem zugrunde liegen?
3. Welche Faktoren könnten Ursache einer zwischen Stanzbiopsie und Exzidat abweichenden Beurteilung der histologischen und immunhistochemischen Ergebnisse sein?
4. Korreliert der Differenzierungsgrad eines Tumors mit der primären lokalen Tumorausdehnung?
5. Korreliert der Differenzierungsgrad eines Tumors mit dem primären Lymphknotenstatus?
6. Korreliert die primäre lokale Ausdehnung des Mammakarzinoms mit dem primären Lymphknotenstatus?
7. Wie lassen sich die in dieser Studie erzielten Ergebnisse in die Ergebnisse vorangegangener Studien einordnen?

3. Patientinnen, Material und Methoden

3.1. Datenerhebung

Zwischen 01.01.1999 und 31.12.2005 erfolgte an der Universitätsfrauenklinik Leipzig bei 265 Patientinnen im Anschluss einer Stanzbiopsie die chirurgische Therapie eines invasiven Mammakarzinoms mittels Ablatio mammae oder brusterhaltender Therapie, wobei der Zeitraum zwischen Biopsieentnahme und Operation zwischen 1 und 36 Tagen, durchschnittlich 15 Tage, betrug. Patientinnen, die eine primäre systemische Therapie erhielten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die untersuchten Fälle stammten sämtlichst aus einer Zeit vor der Einführung des Mammographiescreeningprogramms, welches in Sachsen erst im Jahr 2007 etabliert wurde.

Für 177 Patientinnen lagen vollständige vergleichbare histologische und immunhistochemische Befunde und Daten der Tumordiagnostik an Stanzbiopsie und Exzidat vor, welche in der vorliegenden retrospektiven Studie hinsichtlich des histologischen Tumortyps, des Differenzierungsgrades, der Lymphgefäßinvasion, der Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie des Her-2/neu-Status zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat verglichen wurden. Weiterhin erfolgte am Operationspräparat der Vergleich zwischen dem Differenzierungsgrad des Tumors (Grading) und dem Ausbreitungsstatus (pT) sowie dem Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Operation.

Dabei wurden die im Rahmen der Routinediagnostik von insgesamt sieben verschiedenen Pathologen des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig AöR erstellten Befunde aus dem genannten Zeitraum von sieben Jahren ohne weitere zusätzliche Untersuchungen oder Nachbefundungen in die Auswertung übernommen.

3.2 Histopathologische Aufarbeitung und Befunderhebung

Die entnommenen Stanzbiopsien wurden in 4%-igen phosphat-gepuffertem Formaldehyd fixiert. Nach maschineller Dehydrierung und Infiltration mit Xylol als Intermedium und Paraffin wurden im Rahmen der Routinediagnostik mittels Schlittenmikrotomen Stufenschnitte angefertigt und mit Hämatoxylin und Eosin (H & E) gefärbt. Die histopathologische Befunderhebung mit Bestimmung des

histologischen Tumortyps erfolgte unter Anwendung der WHO-Klassifikation (Tavassoli et Devilee 2003). Das Tumorgading wurde nach der Methode nach Elston und Ellis vorgenommen (Elston und Ellis 1991). Der Klassifikation der Tumorkategorie und des Lymphknotenstatus liegt die TNM-Klassifikation der UICC zugrunde (Wittekind et al. 2002), wobei einige wenige Befunde aus den Jahren vor 2002 im Falle einer Abweichung der Klassifikation an die TNM-Klassifikation, 2002, 6. Auflage angepasst werden mußten.

Die Lymphgefäßinvasion wurde als nicht vorhanden oder vorhanden beschrieben.

3.3 Immunhistochemische Hormonrezeptorbestimmung und Her-2/neu-Analyse

Die Ermittlung des Östrogen- und Progesteronrezeptor- sowie des Her-2/neu-Status erfolgte mittels immunhistochemischer Untersuchungen.

Zum Nachweis des Östrogenrezeptorproteins wurde der monoklonale Maus-Anti-human-Östrogenrezeptor-Antikörper 1D5 (Dako) sowie des Progesteronrezeptorproteins der monoklonale Maus-Anti-human-Progesteronrezeptor-Antikörper PgR 636 (Dako) verwendet, die an die A- und B-Region der N-terminalen Domäne des Östrogen- bzw. Progesteronrezeptors binden.

Zum Nachweis des Her-2/neu-Proteins wurden der polyklonale Kaninchen-Anti-human-c-erbB-2-Onkoprotein-Antikörper der Firma Dako sowie der monoklonale Antikörper CB11 der Firma BioGenex verwendet. Beide Antikörper binden an die intrazelluläre Domäne des transmembranären Her-2/neu-Rezeptors und wurden mit der ABC-Methode (DAB-Kit, Dako) detektiert, die im immunhistochemischen Labor des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Leipzig im Routinebetrieb angewandt wird (Tabelle 2).

Es fand bei der Beurteilung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner Anwendung, wobei eine Einteilung in negative, schwache, moderate und starke Reaktivität vorgenommen wurde (Tabelle 3).

Tabelle 2: Materialien des immunhistochemischen Nachweises der Hormonrezeptoren und des Her-2/neu

	Her-2/neu		Östrogen-rezeptor	Progesteron-rezeptor
Klon	CB11	Dako polyklon	1D5	PgR 636
Firma	BioGenex	Dako	Dako	Dako
Code-Nr.	AM134-5ME	A0485	M7047	M3569
Klonalität	Monoklonal	Polyklonal	Monoklonal	Monoklonal
Herkunft	Kaninchen	Kaninchen	Maus	Maus
Epitopbindungsstelle	Intrazelluläre Domäne des Her-2/neu-Rezeptors		N-terminalen Domäne des Östrogenrezeptor(α) bzw. Progesteronrezeptor	
Vedünnung	1:40	1:100-1:200	1:50 – 1:100	1:50
Detektion	Avidin-Biotin-Komplex-Methode (DAB-Kit, Dako)			
Gegenfärbung	Hämatoxylin nach Harris			

Tabelle 3: Einteilung des Punktescores des IRS nach Remmele und Stegner (Remmele et Stegner 1987) und Wertung des Punktescores

Punkte	Färbeintensität	Anteil positiver Zellkerne
0	keine Anfärbung	0 %
1	schwach	< 10 %
2	mäßig	11 % - 50 %
3	stark	51 % - 80 %
4	--	81 % - 100 %
Punkte-Score nach IRS		Wertung
0 – 2		Negativ
3 – 5		Schwach
6 – 9		Moderat
10 – 12		Stark

Die Auswertung des Her-2/neu-Status erfolgte mittels Immunhistochemie (HercepTest™) und wird als vierstufiger Score von „0“ bis „3+“ mitgeteilt. Dabei wurden die Intensität der Färbung, die Anzahl positiver Zellen und die Qualität des Signals bewertet. Berücksichtigt wurden ausschließlich Färbesignale der Zellmembran. Zeigten weniger als 10% der Tumorzellen eine Membrananfärbung, wurde der Tumor als negativ (Score 0) eingestuft. Ein weiteres Kriterium ist die Färbung der Zellmembran in ihrer vollen Zirkumferenz. Zuletzt wird die Färbeintensität bewertet. Im Rahmen der Konsensuskonferenz St. Gallen 2009 sowie von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2007 setzte man die Indikation der Anti-Her-2/neu-Therapie ab einer Anfärbung von 30% der Zellen fest (Wolff et al. 2007). Abbildung 2 zeigt den Algorhythmus der Auswertung des Her-2/neu-Status mit dem dieser Arbeit noch zugrundeliegenden cutoff von 10%.

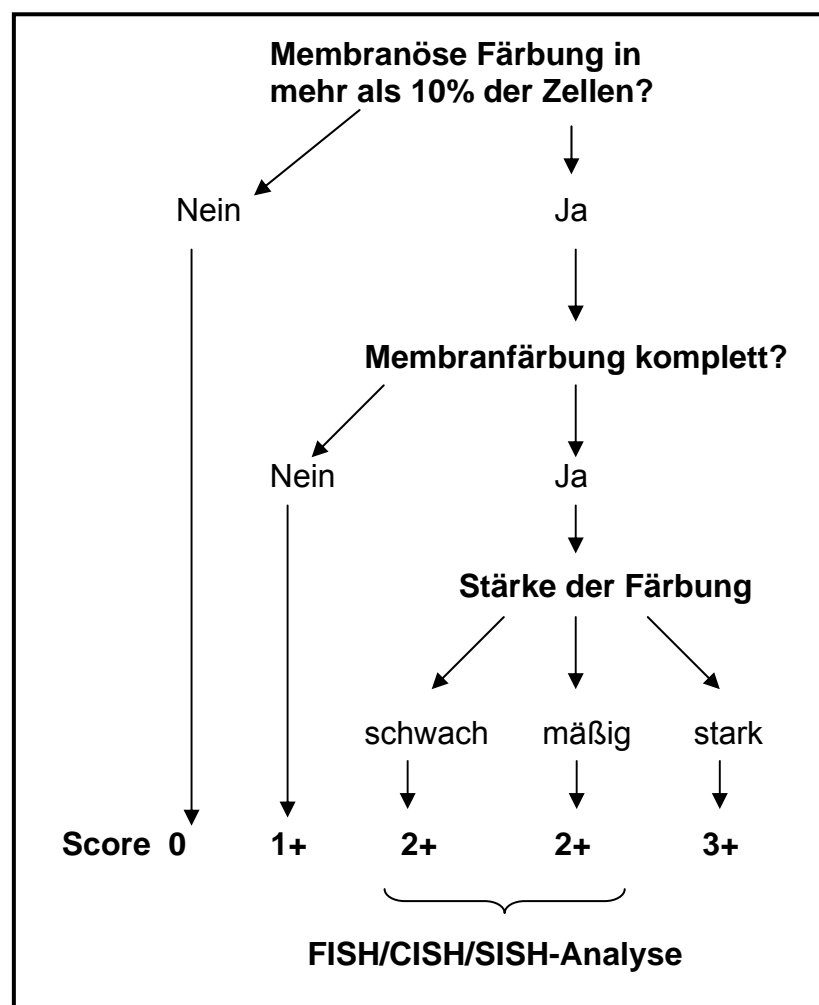


Abbildung 2: Dako-HercepTest-Score zur Bewertung der immunhistochemischen Färbung beim Nachweis von Her-2/neu

3.4 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Übereinstimmung von histologischem Tumortyp, Differenzierungsgrad und Lymphgefäßinvasion zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat wurde als statistisches Maß Cohens Kappa berechnet:

$$\kappa = p_0 - p_c / 1 - p_c$$

Dabei fanden folgende von Landis und Koch (1977) vorgeschlagene Werte zur Einschätzung Anwendung:

$\kappa < 0$	= poor agreement (schlechte Übereinstimmung)
$0 - 0,2$	= slight (geringe Übereinstimmung)
$0,21 - 0,4$	= fair (ausreichende Übereinstimmung)
$0,41 - 0,6$	= moderate (mittelmäßige Übereinstimmung)
$0,61 - 0,8$	= substantial (hohe Übereinstimmung)
$0,81 - 1,0$	= almost perfect (fast vollkommene Übereinstimmung)

Zur vergleichenden Beurteilung des Hormonrezeptor- und Her-2/neu-Status sowie der lokalen Tumorausdehnung (pT) und des Differenzierungsgrades und des Lymphknotenstatus wurde der Rangkorrelationskoeffizient Kendalls τ verwendet. Folgende Einteilung in der Auswertung der positiven Kendalls- τ -Werte liegt hierbei zugrunde:

0,1 bis <0,3	entspricht einer geringen Abhängigkeit
0,3 bis <0,5	entspricht einer moderaten Abhängigkeit
>0,5	entspricht einer großen Abhängigkeit.

Das gewählte Signifikanzniveau α betrug 0,05.

4. Ergebnisse

4.1 Altersverteilung des Patientinnenkollektivs

Die Patientinnen befanden sich zur Zeit der Karzinomdiagnose zwischen dem 28. und 94. Lebensjahr mit einem medianen Lebensalter von 63 Jahren (Abbildung 3).

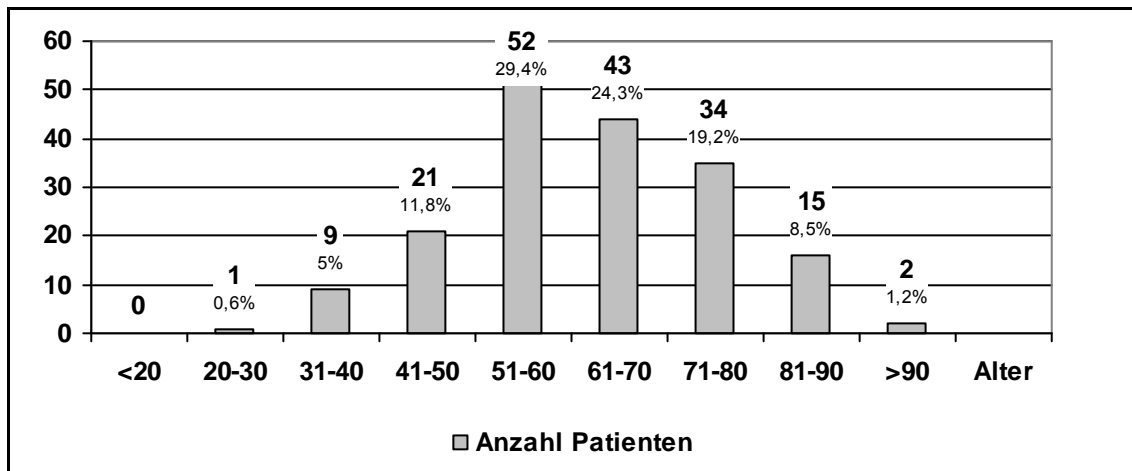


Abbildung 3: Altersverteilung des Patientinnenkollektivs

4.2 Vergleich des histologischen Tumortyps zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat

Die Anzahl der zur Diagnostik eingesandten Stanzzyylinder in den einzelnen Fällen ist den hier zugrundeliegenden pathologischen Befunden bei meist fehlenden klinischen Angaben nicht zu entnehmen, da bei häufig vorliegender Fragmentation der Gewebeproben die Anzahl der Gewebefragmente der Anzahl gewonnener Stanzzyylinder nicht entspricht (siehe Abbildung 4).

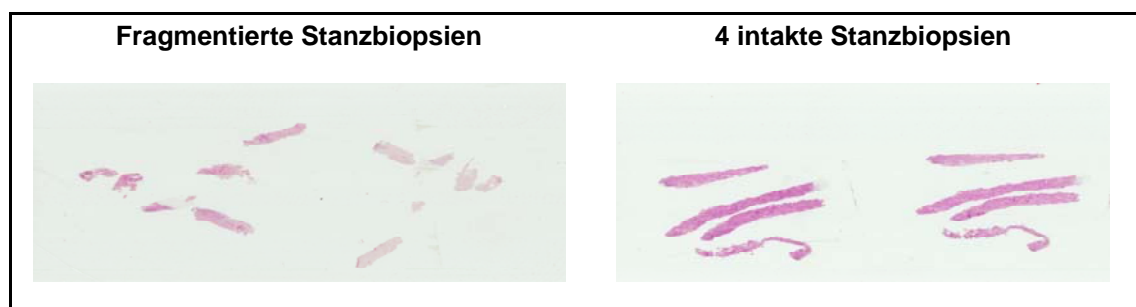


Abbildung 4: Fragmentiert vorliegende Stanzbiopsien gegenüber intakten Biopsiezylindern

In Tabelle 4 sowie der dazugehörigen Illustration in Abbildung 5 ist die Verteilung der Diagnosen des histologischen Tumortyps an Stanzbiopsie und entgültigem Exzidat dargestellt.

Der häufigste histologische Tumortyp war das invasiv-duktales Karzinom mit 123 Diagnosen in der Stanzbiopsie. Es konnten 108 (87,8% der invasiv-duktales Karzinome) am Operationspräparat bestätigt werden. 15 wurden einem anderen histologischen Typ zugeordnet, davon 5 als invasiv-lobuläres Karzinom und 10 als duktulo-lobuläres Karzinom.

An der Stanzbiopsie zeigten sich weiterhin 20 invasiv-lobuläre Karzinome. Davon bestätigten sich am Exzidat 16 (80% der invasiv-lobulären Karzinome), wobei von den 4 anders histologisch eingeordneten Tumoren drei als invasiv-duktales und eines als duktulo-lobulär diagnostiziert wurde.

Sechs Patientinnen hatten seltenere histologische Formen, die unter Sonstige erfasst sind. Darunter befanden sich drei muzinöse Karzinome, die sich in allen Fällen im Exzidat bestätigten, ein papilläres Karzinom, welches jedoch am Operationspräparat endgültig als invasiv-duktales eingeordnet wurde, ein metaplastisches Karzinom, welches am Exzidat ebenfalls als invasiv-duktales Karzinom beschrieben wurde sowie ein apokrines Karzinom, welches sich am Operationspräparat bestätigen ließ.

Bei drei Patientinnen wurde bei an der Stanzbiopsie beschriebenem in-situ-Karzinom am endgültigen Tumorexzidat ein invasiv-duktales Karzinom diagnostiziert.

Bei 15 Fällen (8,5 % der Fälle) konnte die Läsion stanzbiopsisch nicht repräsentativ erfasst werden und es fand sich an der Stanzbiopsie weder eine in-situ-Komponente noch ein invasiver Tumor. Am Exzidat jedoch erfolgte dann die Diagnose eines invasiv-duktales Karzinoms in 10 Fällen, eines invasiv-lobulären Karzinoms in vier Fällen und bei einer Patientin eines muzinösen Karzinoms. Die Diagnosesicherung erfolgte in 10 Fällen mittels intraoperativen Schnellschnitts, bei 5 Patientinnen wurde eine Probeexzision (ohne Schnellschnittuntersuchung) mit anschließender Nachresektion durchgeführt.

Daneben sollen die gemischten Karzinome, die per definitionem eine gewisse Heterogenität aufweisen, betrachtet werden. In dieser Studie fanden sich 19 Patientinnen mit einem duktulo-lobulären Karzinom am endgültigen Exzidat. 10 dieser 19 Fälle erhielten an der Stanzbiopsie die Diagnose eines invasiv-

duktalen Karzinoms, welches jedoch in dieselbe prognostische Gruppe einzuordnen ist. In einem Fall wurde stanzbioptisch ein lobuläres Karzinom, d.h. ein Tumor mit besserer Prognoseeinschätzung, diagnostiziert. In einem Fall zeigte sich stanzbioptisch ein duktulo-lobuläres Karzinom, welches endgültig als invasiv-lobulär eingeschätzt wurde, also stanzbioptisch einer schlechteren Prognosegruppe entsprechend. Weiterhin fand sich stanzbioptisch ein tubuläres Karzinom (G1), am Exzidat als duktulo-lobuläres (G2) Karzinom beschrieben, was einen beträchtlichen Unterschied in der Prognose bedeutete. Insgesamt jedoch bezogen auf die prognostische Aussage konnte eine hohe Konkordanz auch hinsichtlich der gemischten Karzinome dargestellt werden.

Tabelle 4: Vergleich des histologischen Tumortyps zwischen Stanzbiopsie und Exzidat

		Exzidat				
Stanzbiopsie		Invasiv- duktal	Invasiv- lobulär	Duktulo lobulär	Sonstige	Gesamt
	In situ	3 (1,7%)	0	0	0	3 (1,7%)
	Invasiv-duktal	108 (60,9%)	5 (2,8%)	10 (5,6%)	0	123 (69,3%)
	Invasiv-lobulär	3 (1,7%)	16 (9%)	1 (0,6%)	0	20 (11,3%)
	Dukt-lobulär	1 (0,6%)	1 (0,6%)	7 (4%)	0	9 (5,2%)
	Tubulär	0	0	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
	Sonstige	2 (1,2%)	0	0	4 (2,2%)	6 (3,4%)
	Kein Tumor	10 (5,6%)	4 (2,3%)	0	1 (0,6%)	15 (8,5%)
	Gesamt	127 (71,7%)	26 (14,7%)	19 (10,8%)	5 (2,8%)	177 (100%)

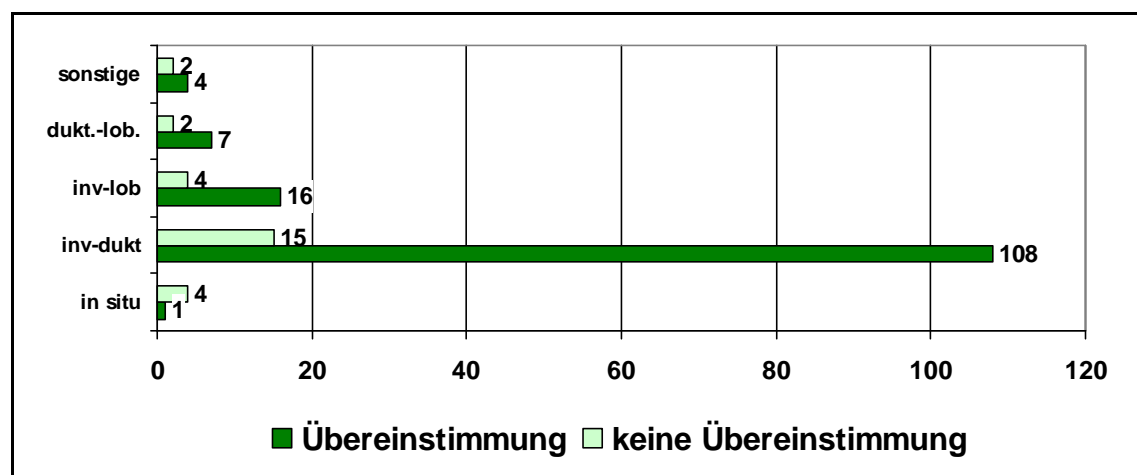


Abbildung 5: Vergleich des histologischen Tumortyps an Stanzbiopsie und Exzidat

Zusammenfassend wurde in 77% der an der Stanzbiopsie diagnostizierte histologische Tumortyp am Tumorexzidat bestätigt.

Damit ergab sich eine Diskordanz der Diagnose des histologischen Tumortyps zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat von 23% mit einem Kappa-Wert (κ) von 0,55, was einer moderaten Übereinstimmung entspricht ($p < 0,0001$).

In den Abbildungen 6, 7 und 8 sind einige Fälle mit konkordanter und diskordanter Diagnose des histologischen Tumortyps zwischen Stanzbiopsie und Exzidat dargestellt.

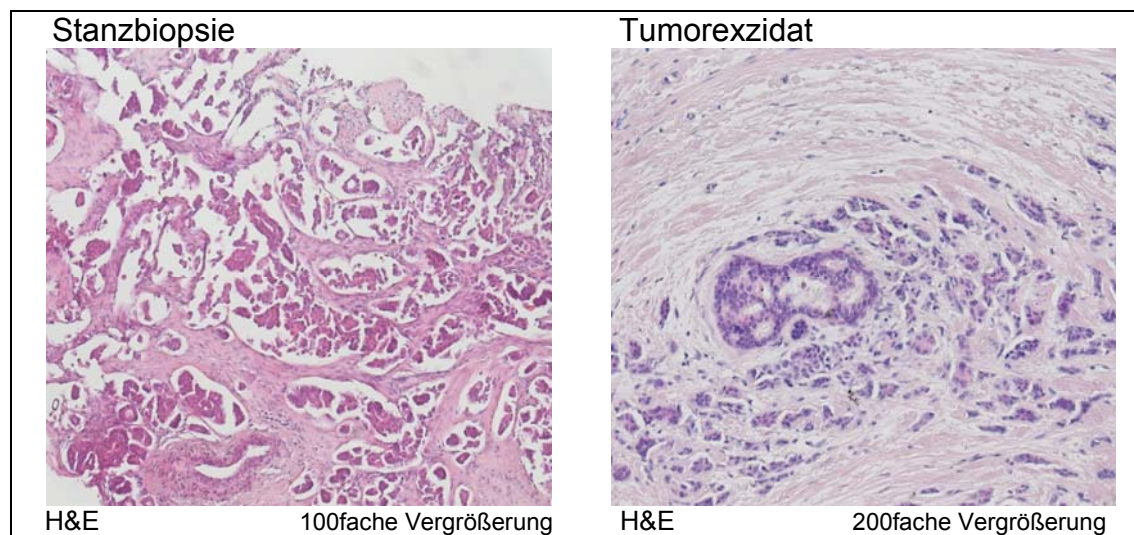


Abbildung 6: Fallbeispiel einer 61jährigen Patientin mit der Diagnose eines mikropapillären Mammakarzinoms an der Stanzbiopsie und am Exzidat ausgeschriebenem invasiv-duktalem Mammakarzinom

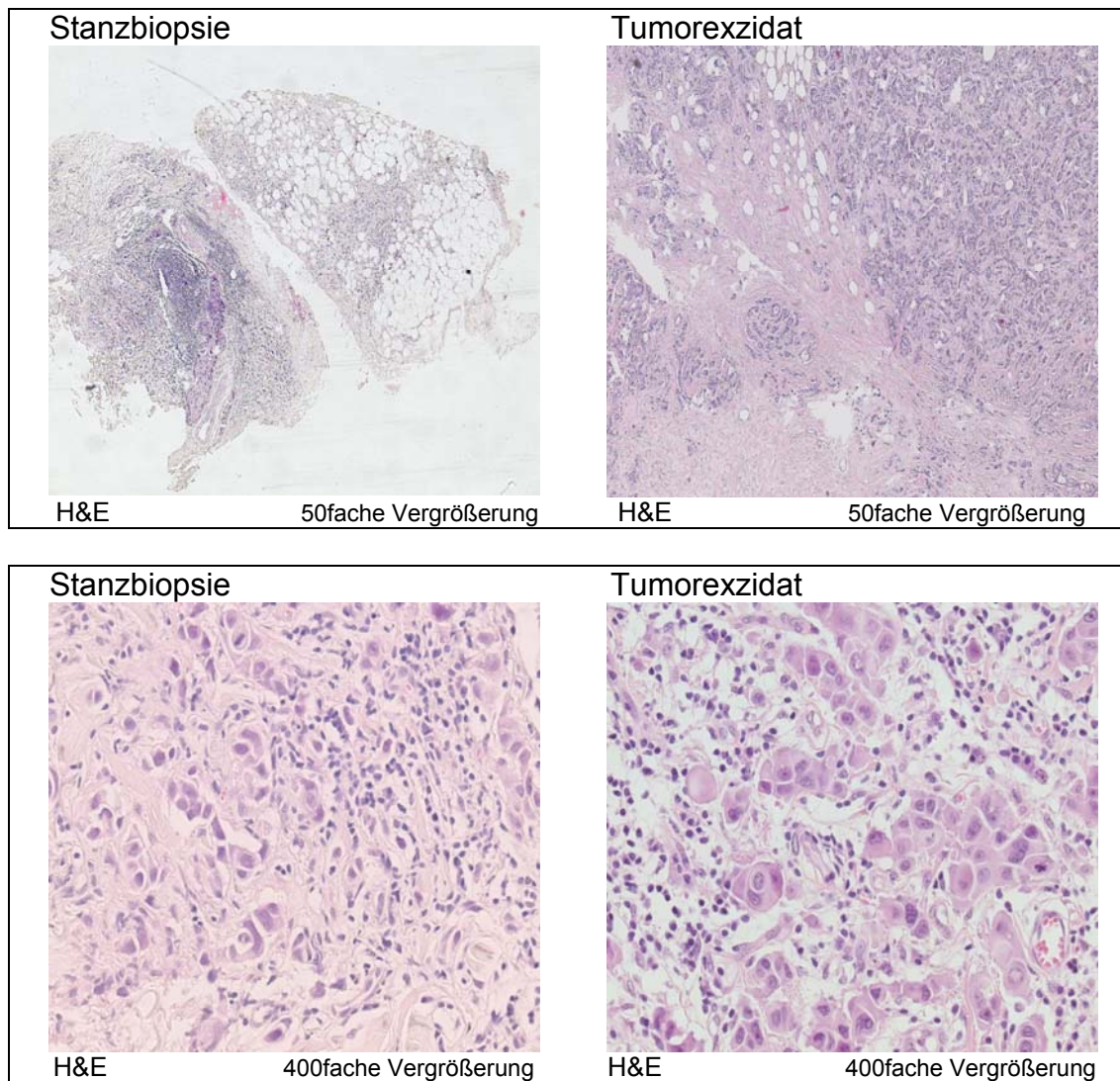


Abbildung 7: Fallbeispiel einer 53jährigen Patientin mit an der Stanzbiopsie diagnostiziertem invasiv-lobulärem Karzinom und dazu diskordanter Diagnose eines invasiv-duktales Karzinoms am Exzidat

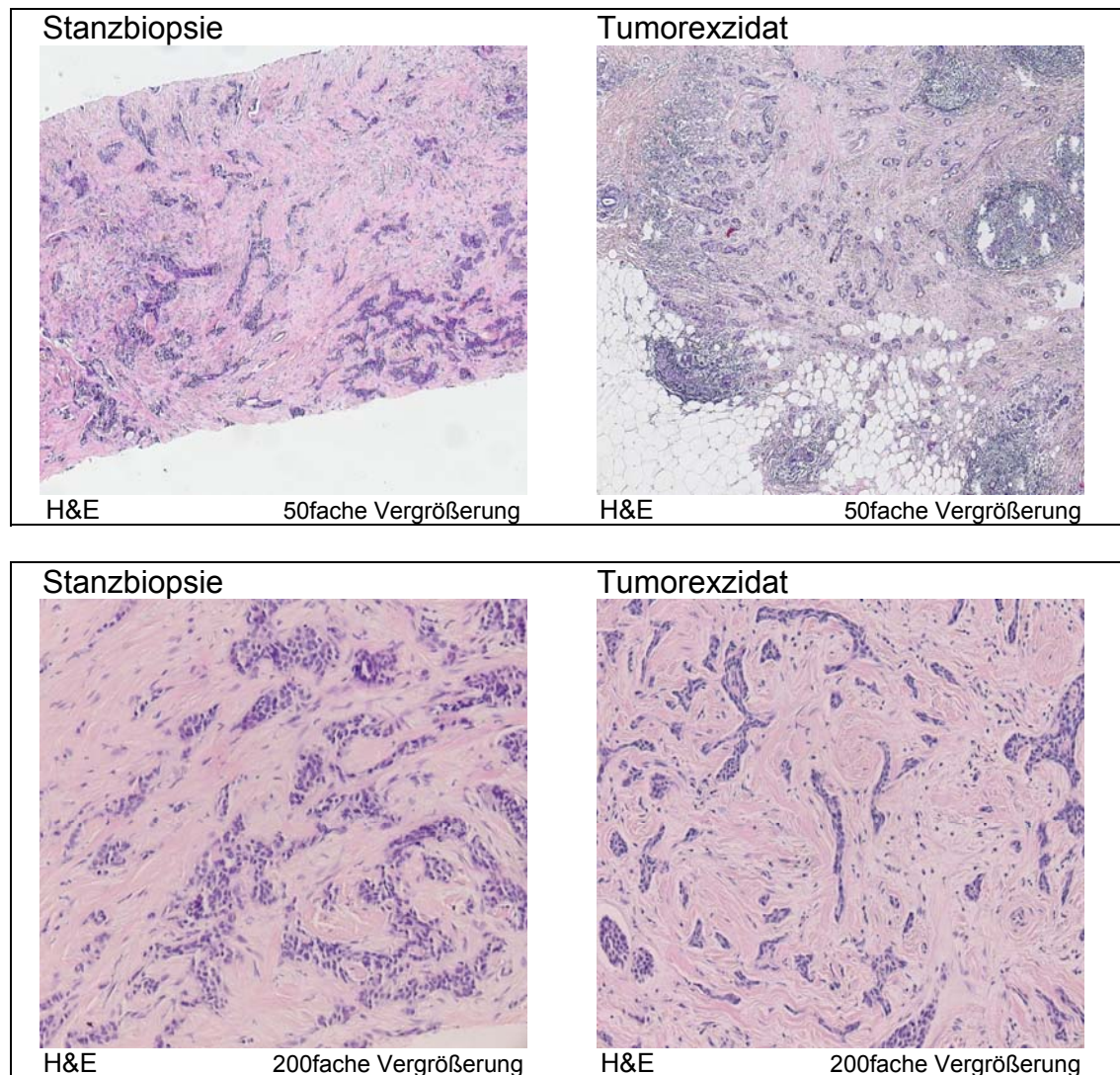


Abbildung 8: Stanzbiopsie mit einem schlecht differenzierten invasiv-duktalem Mammakarzinom und konkordanter Diagnose des histologischen Tumortyps am Exzidat

4.3 Vergleich des Differenzierungsgrades zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat

Da bei 18 Patientinnen die Stanzbiopsie keinen invasiven Tumor zeigte (davon 15 ohne Nachweis eines malignen Tumors und 3 Fälle mit einem In-situ-Karzinom), verblieben 159 Patientinnen, bei denen unabhängig vom Tumortyp der Differenzierungsgrad des an der Stanzbiopsie gesicherten Karzinoms mit dem Exzidat verglichen werden konnte.

Bei 8 Patientinnen wurde ein gut differenziertes Karzinom (G1) an der Stanzbiopsie beschrieben, wovon sich endgültig vier G1-Karzinome am

Tumorexzidat bestätigen ließen, drei wurden als mäßiggradig differenziert (G2) und eines als schlecht differenziert (G3) eingeschätzt.

65 Fälle zeigten an der Stanzbiopsie ein mäßiggradig differenziertes Karzinom (G2), von denen sich 37 (56,9% der G2-Karzinome) am Exzidat bestätigten, 4 wurden endgültig als G1-Karzinome und 24 als G3-Karzinome eingeordnet.

Es fand sich bei 86 Patientinnen der Stanzbiopsische Befund eines schlecht differenzierten Karzinoms, davon bestätigten sich 59 (68,6%) am endgültigen Resektat, 27 wurden am Exzidat als G2-Karzinome, keines wurde als G1-Karzinom beschrieben (Abbildung 9).

Es fand sich damit eine Diskordanz des Grading zwischen Stanzbiopsie und Tumor-exzidat von 37,1% unabhängig vom Tumortyp, bzw. eine Konkordanz von 62,9%. Kappa (κ) entsprach einem Wert von 0,312, was einer ausreichenden, nicht sehr hohen Übereinstimmung (fair) zuzuordnen war ($p < 0,0001$).

Es konnte ein Undergrading von 19,5% eruiert werden, in diesen Fällen wurde der Tumor an der Stanzbiopsie mit einem besseren Differenzierungsgrad eingeschätzt als am endgültigen Exzidat. Das Overgrading fiel mit 17,6% geringer aus. Hier wurde der Tumor an der Stanzbiopsie mit einem schlechteren Differenzierungsgrad eingeschätzt. Dabei zeigte sich meist ein Unterschied, der eine Differenzierungsstufe umfasste. Nur in einem Fall fand man einen Sprung über eine Stufe hinweg, wobei ein gut differenziertes Karzinom in der Stanzbiopsie als schlecht differenziertes Karzinom am Operationspräparat eingestuft wurde.

Tabelle 5: Vergleich des Differenzierungsgrades (Grading) zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat

Stanzbiopsie	Exzidat				
		G1	G2	G3	Gesamt
	G1	4 (2,3%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)	8 (4,6%)
	G2	4 (2,3%)	37 (20,9%)	24 (13,4%)	65 (36,6%)
	G3	0	27 (15,2%)	59 (33,2%)	86 (48,4%)
	In situ	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	3 (1,8%)
	Nicht beurteilbar	2 (1,2%)	5 (2,8%)	8 (4,6%)	15 (8,6%)
	Gesamt	11 (6,4%)	73 (41,2%)	93 (52,4%)	177 (100%)

In der Tabelle 5 zusätzlich mit aufgeführt werden die 18 Fälle, bei denen in der Stanzbiopsie kein invasiver Tumor diagnostiziert wurde. Von diesen

Patientinnen zeigten am Tumorsektat neun ein G3-Karzinom, sechs ein G2-Karzinom und drei ein G1-Karzinom. Diese wurden jedoch in den Vergleich des Differenzierungsgrades zwischen Biopsie und Exzidat nicht einbezogen.

In Abbildung 10 und 11 sind einige Beispiele mit diskordanter Einschätzung des Differenzierungsgrades zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Operationsexzidat dargestellt.

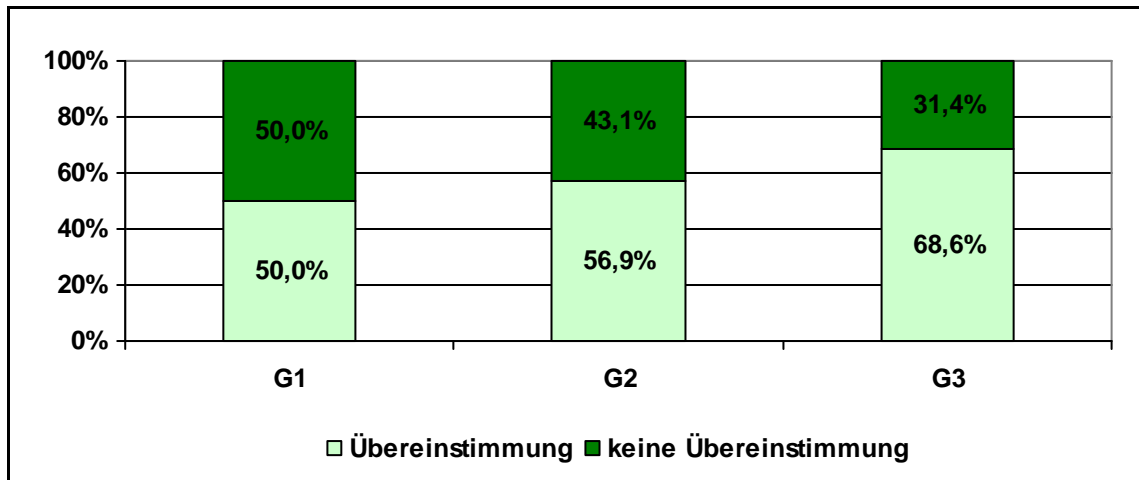


Abbildung 9: Vergleich des Differenzierungsgrades (Grading) zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat

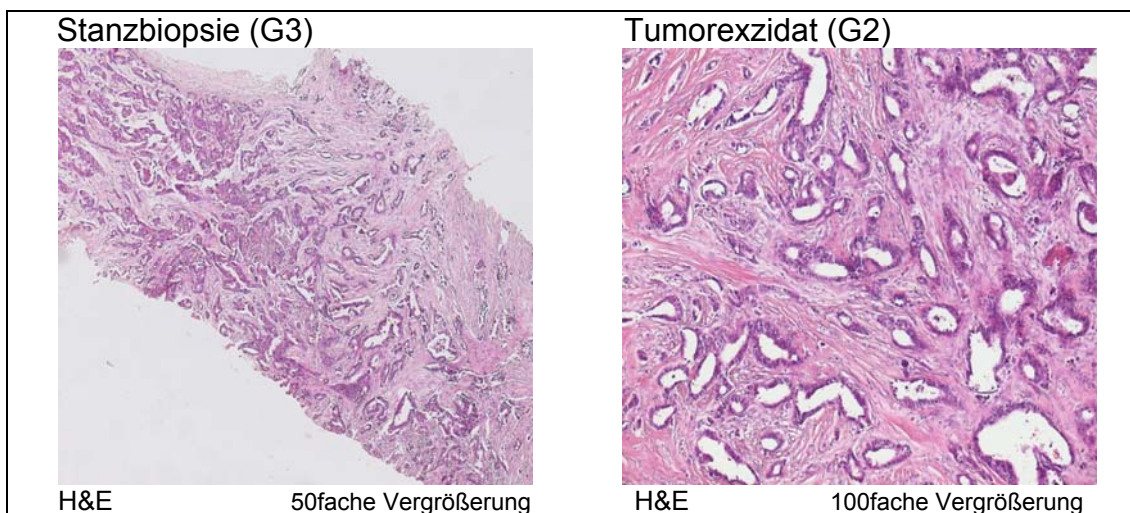


Abbildung 10: Invasiv-duktales Mammakarzinom einer 66jährigen Patientin, von unterschiedlichen Pathologen an der Stanzbiopsie als schlecht und im Exzidat als mäßiggradig differenziert eingeschätzt

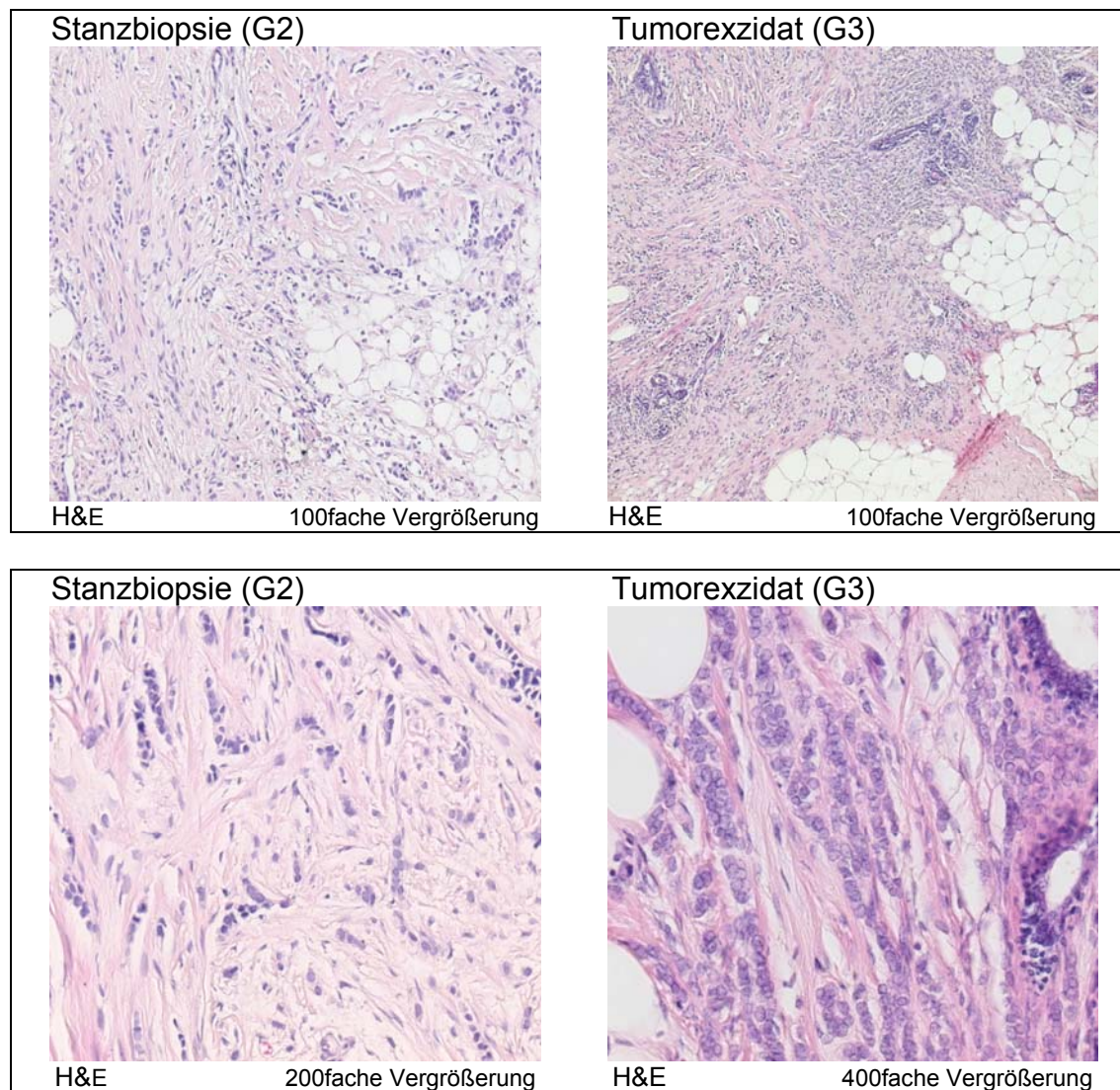


Abbildung 11: 73jährige Patientin mit der Diagnose eines mäßiggradig differenzierten invasiv-lobulären Karzinoms an der Biopsie und eines von einem anderen Begutachter als schlecht differenziertes invasiv-lobuläres Karzinom am Exzidat eingestuften Tumors

4.4 Vergleich der Lymphgefäßinvasion zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat

Auch im Vergleich der Lymphgefäßinvasion zwischen Biopsie und Exzidat konnten von den insgesamt 177 untersuchten Patientinnen 159 Patientinnen, bei denen eine Karzinomdiagnose bereits an der Biopsie vorlag, verglichen werden. Es zeigte sich bei 71 Fällen (44,7%) keine nachweisbare

Lymphgefäßinvasion an der Stanzbiopsie. Von diesen 71 Patientinnen zeigten 38 (53,6%) am endgültigen Tumorexzidat Lymphgefäßinfiltrate. 88 Fälle ergaben bereits an der Stanzbiopsie eine Lymphgefäßinvasion, die sich bei 10 (11,4%) dieser Patientinnen jedoch am endgültigen Tumorexzidat nicht mehr finden ließen (Tabelle 6, Abbildung 12).

Dies entsprach einer Diskordanz von 30,2% beziehungsweise einer Konkordanz von 69,8% mit einem entsprechenden kappa-Wert (κ) von 0,6 (substantial; $p < 0,0001$), was überwiegend der an der Stanzbiopsie nicht gesicherten und am Tumorexzidat endgültig nachweisbaren Lymphgefäßinvasion zuzuschreiben war. Die Sensitivität der Stanzbiopsie hinsichtlich der Lymphgefäßinvasion lag damit bei 88,6%, die Spezifität dagegen nur bei 46,5%. Der positive prädiktive Wert betrug 67,2%, der negative prädiktive Wert 76,7%.

In Abbildung 12 erkennt man vordergründig die insgesamt hohe Übereinstimmung bei an der Stanzbiopsie gesicherter Lymphgefäßinvasion in 88,6% der Fälle, während eine fehlende Infiltration von Lymphgefäßen an der Biopsie in nur 46,4% der Fälle ein konkordantes Ergebnis am Exzidat erreichte.

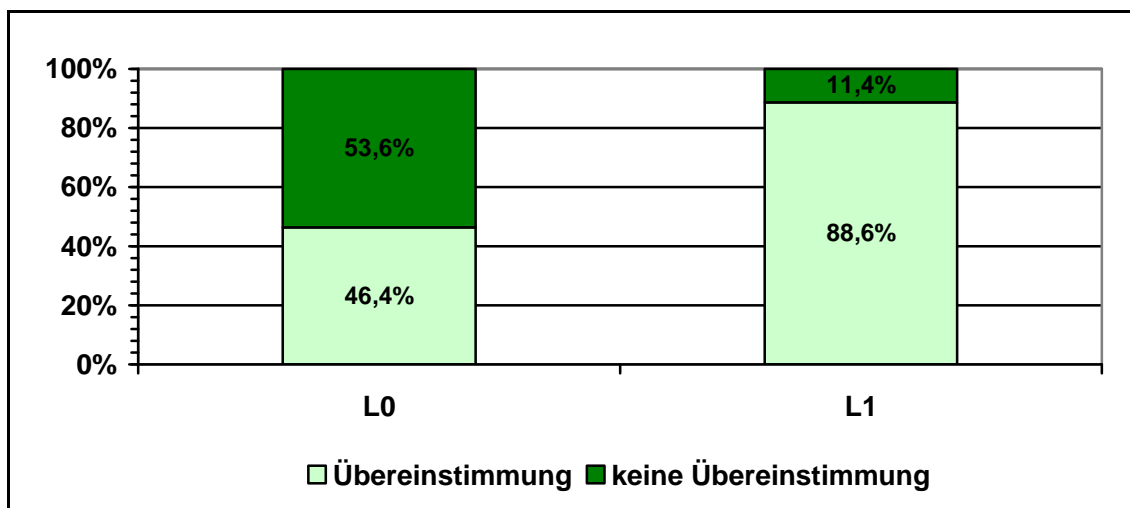


Abbildung 12: Vergleich der Lymphgefäßinvasion zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat

Tabelle 6: Vergleich der Lymphgefäßinvasion zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat

Stanz- biopsie	Exzidat			
		L0	L1	Gesamt
	L0	33 (20,8%)	38 (23,9%)	71 (44,7%)
	L1	10 (6,3%)	78 (49%)	88 (55,3%)
	Gesamt	43 (27,1%)	116 (72,9%)	159 (100%)

4.5 Vergleich des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat

In der Beurteilung der Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron nach dem Immunreaktiven Score nach Remmele und Stegner (IRS) mit Punktwerten zwischen 0 und 12 wurde eine Einteilung in vier Gruppen vorgenommen. Eine negative Reaktion lag vor bei einem Score 0 bis 2, eine schwache Reaktion bei einem Score 3 bis 5, eine moderate Reaktion bei einem Score 6 bis 9 sowie eine starke Reaktion bei einem Score 10 bis 12 (siehe Tabelle 3, Kapitel 3.3).

Zur vereinfachten Darstellung wurde zudem der Vergleich des Rezeptorstatus zusätzlich als Darstellung einer Patientengruppe mit negativen Hormonrezeptoren mit einem IRS: 0 bis 2 und einer Patientengruppe mit positiven Hormonrezeptoren mit einem IRS: 3 bis 12 vorgenommen.

Von den insgesamt 177 untersuchten Fällen konnte bei 162 Patientinnen ein Vergleich des Rezeptorstatus zwischen dem an der Stanzbiopsie erfassten Tumor und dem am Exzidat untersuchten Karzinom durchgeführt werden. Bei 15 Patientinnen wurde kein Tumor in der Stanzbiopsie erfasst, so dass bei diesen Fällen der Vergleich der Rezeptorexpression nicht stattfand.

4.5.1 Östrogenrezeptoren

Von 162 verglichenen Fällen zeigten sich 107 Patientinnen (66%) sowohl in der Stanzbiopsie als auch im endgültigen Exzidat mit einer positiven Wertung der Östrogenrezeptoren. Bei 34 Fällen (21%) fand sich an der Stanzbiopsie und am Tumorexzidat eine negative Anfärbung der Östrogenrezeptoren. 17 Patientinnen (10,5%) erhielten an der Stanzbiopsie eine positive Wertung und in der Exzidatbeurteilung eine negative Wertung der Östrogenrezeptoren. Bei 4 Fällen (2,5%) war die Anfärbung in der Stanzbiopsie negativ und im Exzidat positiv (siehe Tabelle 7, Abbildung 15).

Zusammenfassend zeigten sich 34 Fälle (21 %) konkordant negativ an Biopsie und Exzidat ($IRS \leq 2$) sowie 107 Fälle (66%) konkordant positiv ($IRS > 2$).

Dies ergab eine Konkordanz von 87% sowie eine Diskordanz von 13% der Östrogenrezeptoren mit einem entsprechenden Rangkorrelationskoeffizienten Kendalls τ von 0,5, was einem Wert an der Grenze von moderater zu hoher Übereinstimmung entspricht ($p < 0,0001$). Die Sensitivität betrug 96,4%, die Spezifität 66,7%, der positive prädiktive Wert 86,3% sowie der negative prädiktive Wert 89,5%.

In Abbildung 13 ist ein Fallbeispiel dargestellt, bei dem sich die an der Stanzbiopsie nachweisbare immunhistochemische Darstellung des nukleär lokalisierten Östrogenrezeptors am Tumorexzidat nicht mehr zeigen liess.

Tabelle 7: Östrogenrezeptorstatus im Vergleich an Stanzbiopsie und Tumorexzidat

Stanzbiopsie	Exzidat					
		negativ	schwach	moderat	stark	gesamt
	negativ	34 (21%)	1 (0,6%)	0	3 (1,8%)	38 (23,4%)
	schwach	6 (3,7%)	0	4 (2,5%)	1 (0,6%)	11 (6,8%)
	moderat	4 (2,5%)	3 (1,8%)	17 (10,5%)	16 (9,9%)	40 (24,7%)
	stark	7 (4,3%)	2 (1,2%)	28 (17,4%)	36 (22,2%)	73 (45,1%)
	gesamt	51 (31,5%)	6 (3,6%)	49 (30,4%)	56 (34,5%)	162 (100%)

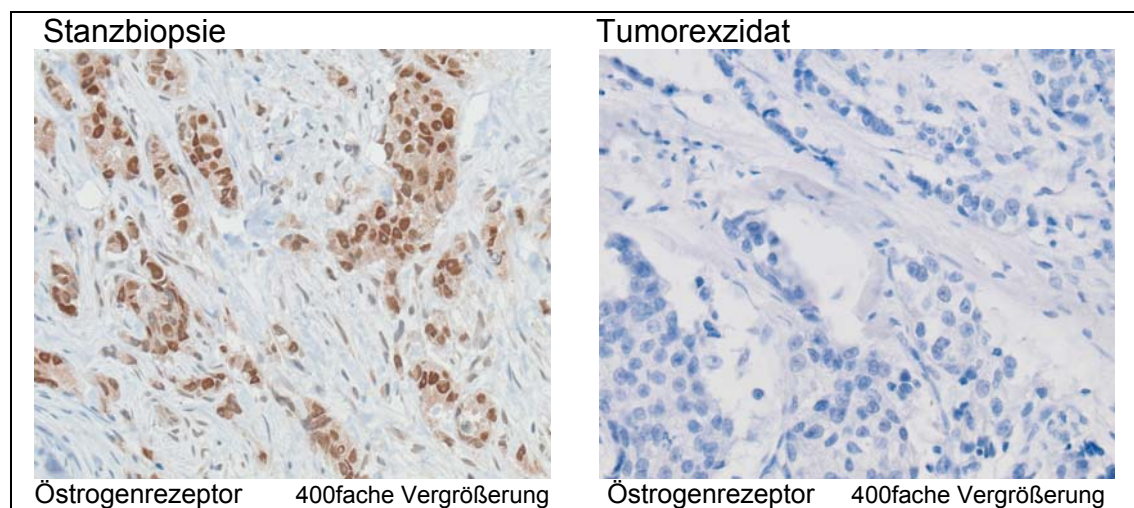


Abbildung 13: 64jährige Patientin mit einem invasiv-duktalem Mammakarzinom mit positivem Östrogenrezeptorstatus (IRS: 12 Punkte) an der Biopsie und negativem Östrogenrezeptorstatus (IRS: 0 Punkte) am Exzidat

4.5.2 Progesteronrezeptoren

Der Progesteronrezeptorstatus wurde ebenfalls an 162 Fällen verglichen. Hier fand sich eine übereinstimmende Beurteilung positiv bewerteter Rezeptoren an Stanzbiopsie und Exzidat bei 101 Patientinnen (62,3%) sowie eine übereinstimmende Beurteilung negativ bewerteter Fälle bei 34 Patientinnen (21%). An der Stanzbiopsie positiv, aber am Resektat negativ bewertet wurden die Progesteronrezeptoren in 18 Fällen (11,1%). 9 Befunde (5,6%) zeigten eine negative Beurteilung an der Stanzbiopsie bei positivem Progesteronrezeptorstatus am Exzidat (siehe Tabelle 8, Abbildung 16).

Damit ergab sich eine Konkordanz von 83% sowie eine Diskordanz von 17% der Progesteronrezeptoren mit einem entsprechenden Rangkorrelationskoeffizienten Kendalls τ von 0,5, was einem Wert an der Grenze von moderater zu hoher Übereinstimmung entspricht ($p < 0,0001$). Die Sensitivität betrug 91,8%, die Spezifität 65,4%, der positive prädiktive Wert 84,9% sowie der negative prädiktive Wert 79,1%.

Tabelle 8: Progesteronrezeptorstatus im Vergleich an Stanzbiopsie und Tumor-exzidat

Stanzbiopsie	Exzidat					
		negativ	schwach	moderat	stark	gesamt
	negativ	34 (21,1%)	2 (1,2%)	5 (3,1%)	2 (1,2%)	43 (26,6%)
	schwach	6 (3,7%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	9 (5,5%)
	moderat	8 (4,9%)	7 (4,3%)	14 (8,7%)	8 (4,9%)	37 (22,8%)
	stark	4 (2,5%)	3 (1,8%)	24 (14,8%)	42 (26%)	73 (45,1%)
	gesamt	52 (32,2%)	13 (7,9%)	44 (27,2%)	53 (32,7%)	162 (100%)

4.6 Vergleich des Her-2/neu-Status zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat

Der Her-2/neu-Status an 162 Fällen ergab im Vergleich bei 19 Patientinnen eine positive Wertung mit einem score 3 sowohl an der Stanzbiopsie als auch am Exzidat (11,8%) sowie bei 109 Patientinnen (67,3%) eine negative Wertung mit einem score 0 oder 1 an Stanzbiopsie und dazugehörigem Exzidat. 11 Fälle (6,8%) zeigten an der Stanzbiopsie einen negativen Her-2/neu-Status (score 0/1) bei positivem Status (score 3) am Tumorresektat und 11 Fälle (6,8%) zeigten einen überexprimierten Her-2/neu (score 3) an der Stanzbiopsie mit negativem Status (score 0/1) am Exzidat. Einen schwieriger zu beurteilenden

Stellenwert nahmen die Fälle ein, bei denen ein score 2 diagnostiziert wurde. Da die entgültigen Ergebnisse einer in situ Hybridisierung nicht vorlagen, konnte diese nicht klar als positiv oder negativ definierte Einschätzung des score 2 nicht entgültig geklärt werden. Bei 2 Patientinnen (1,2%) wurde ein positives score 3 - Ergebniss an der Stanzbiopsie und ein score 2 am Exzidat dargestellt, bei weiteren 2 Patientinnen (1,2%) zeigte sich ein score 2 an der Stanzbiopsie mit später als score 3 eingeschätztem Ergebnis am Resektat. Ausserdem fanden sich 8 Patientinnen mit einem an der Stanzbiopsie als score 2 eingeschätztem Status und negativem Her-2/neu (score 0 und 1) am Exzidat (siehe Tabelle 9, Abbildung 17).

Wertete man den score 2 als indifferent und nicht beweisend für einen sicher positiven als auch nicht beweisend für einen sicher negativen Her-2/neu-Status, ergab sich eine Konkordanz von 79% bzw. eine entsprechende Diskordanz von 21%. Kendalls τ entsprach einer moderaten Übereinstimmung (kendalls $\tau = 0,43$; $p < 0,0001$). Die Sensitivität betrug 63,3%, die Spezifität 90,8%, der positive prädiktive Wert 63,3% sowie der negative prädiktive Wert 90,8%. Dabei wurden in der Berechnung der statistischen Aussagewerte die als score 2 eingeschätzten Fälle nicht berücksichtigt.

Tabelle 10 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Hormonrezeptor-expression sowie des Her-2/neu-Status mit den ermittelten Diskordanzen zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat, wobei in dieser Darstellung score 2 als diskordant zu einem positiven oder auch komplett negativen Status gewertet wurde. In Abbildung 17 werden dagegen die als score 2 eingeschätzten Fälle separat dargestellt (lila).

Tabelle 9: Her-2/neu im Vergleich an Stanzbiopsie und Tumorexzidat

Stanzbiopsie	Exzidat					
		Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	gesamt
	Score 0	83 (51,3%)	10 (6,2%)	0	8 (4,9%)	101 (62,4%)
	Score 1	14 (8,7%)	2 (1,2%)	0	3 (1,8%)	19 (11,7%)
	Score 2	7 (4,4%)	1 (0,6%)	0	2 (1,2%)	10 (6,2%)
	Score 3	6 (3,6%)	5 (3,1%)	2 (1,2%)	19 (11,8%)	32 (19,7%)
	gesamt	110 (68%)	18 (11,1%)	2 (1,2%)	32 (19,7%)	162 (100%)

Tabelle 10: Hormonrezeptor- und Her-2/neu-Status im Vergleich an Stanzbiopsie und Tumorexzidat

	n	SB(+)/TE(+)	SB(-)/TE(-)	SB(+)/TE(-)	SB(-)/TE(+)	Diskordanz (%)
ER	162	107 (66%)	34 (21%)	17 (10,5%)	4 (2,5%)	21 (13%)
PR	162	101 (62,3%)	34 (21%)	18 (11,1%)	9 (5,6%)	27 (17%)
Her-2/neu	162	19 (11,8%)	109 (67,3%)	13+8(score2) (13%)	13 (8%)	34 (21%)

(SB = Stanzbiopsie; TE = Tumorexzidat; n = Fallzahl; ER = Östrogenrezeptorstatus; PR = Progesteronrezeptorstatus)

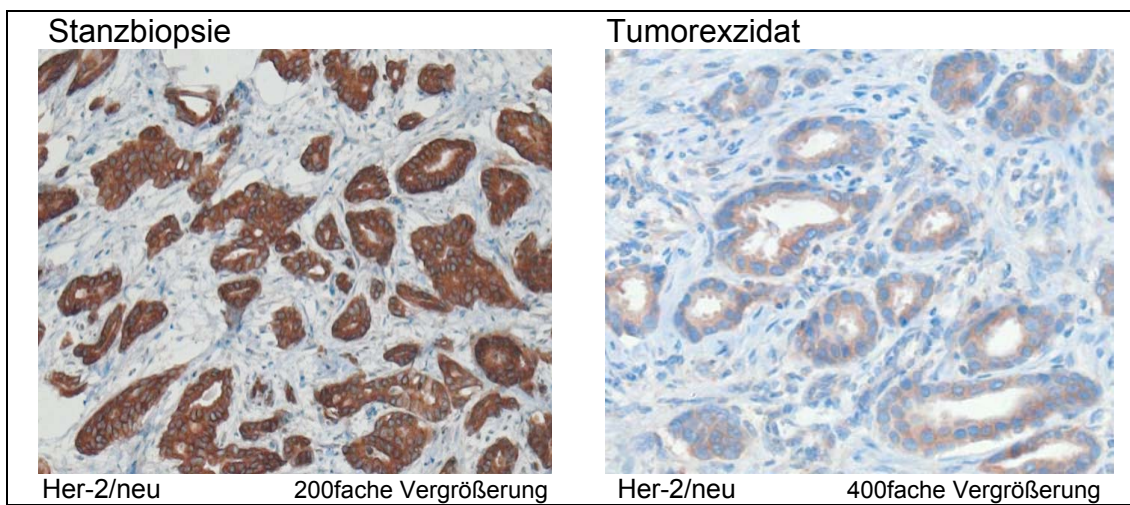


Abbildung 14: 53jährige Patientin mit einem invasiv-duktalem Mammakarzinom mit positivem Her-2/neu-Status (score 3) an der Stanzbiopsie und negativem Her-2/neu-Status am Exzidat (score 0 bis 1)

4.7 Vergleichende Darstellung der Östrogen- mit den Progesteronrezeptoren sowie der Hormonrezeptoren mit dem Her-2/neu-Status

Ein Vergleich der Östrogen- mit der Progesteronrezeptorexpression wurde sowohl an den Daten der Stanzbiopsie als auch den Daten der Tumorexzidate durchgeführt. Dabei lagen für die Ergebnisse an der Stanzbiopsie 162 Fälle zugrunde (15 Fälle zeigten stanzbiopsisch keinen Tumor) sowie für die Ergebnisse des Vergleichs am Operationspräparat alle 177 in der vorliegenden Studie untersuchten Patientinnen.

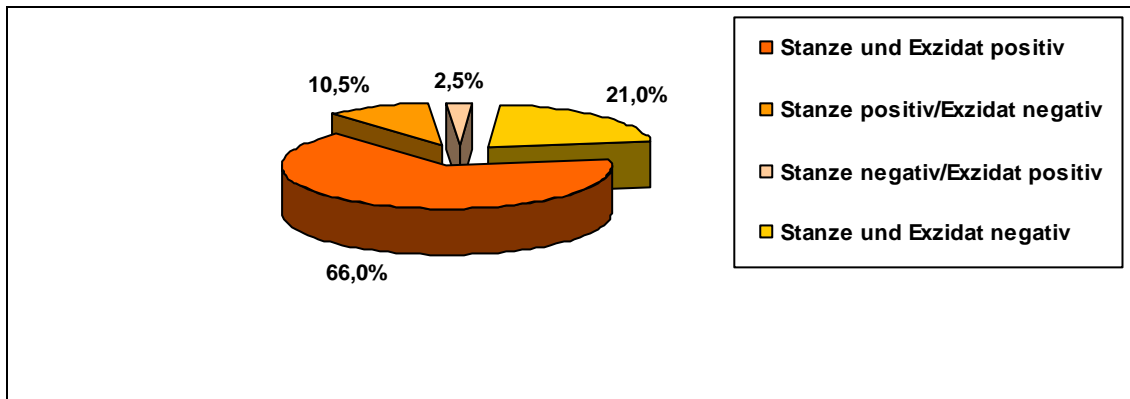


Abbildung 15: Vergleich der Östrogenrezeptorexpression an Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat

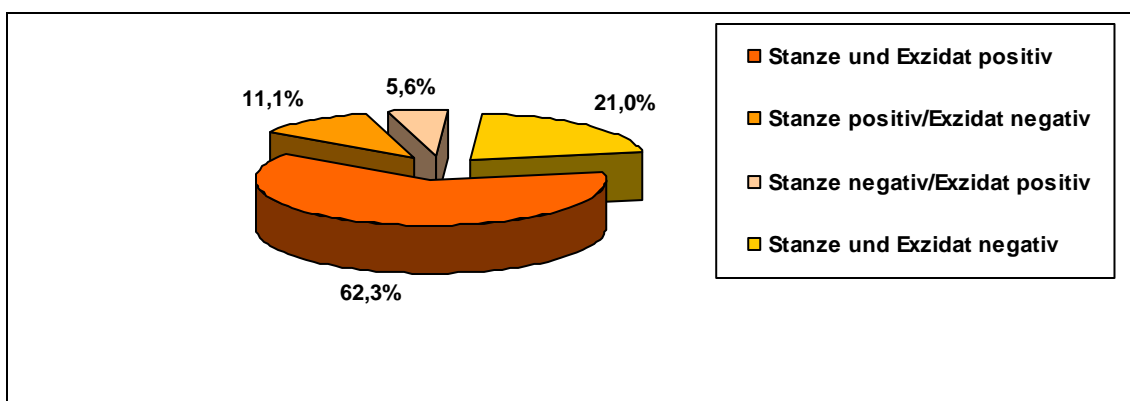


Abbildung 16: Vergleich der Progesteronrezeptorexpression an Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat

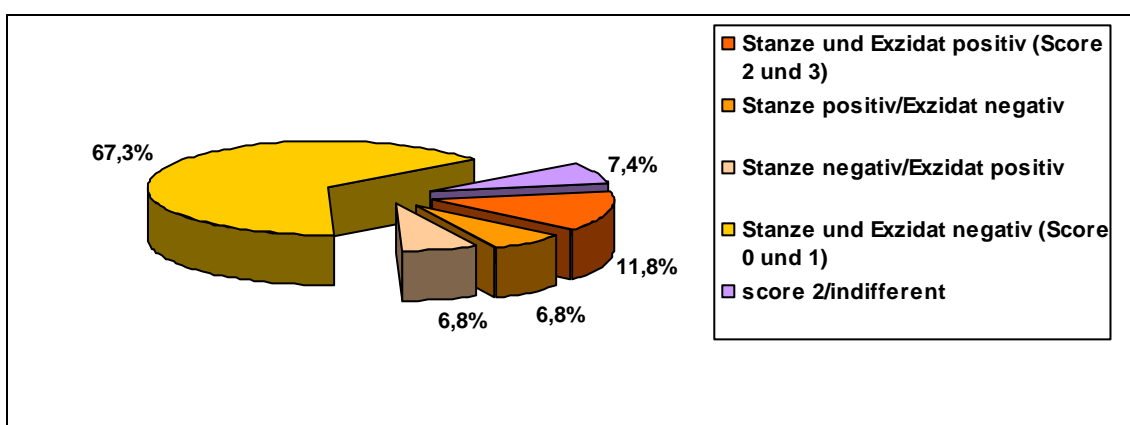


Abbildung 17: Vergleich der Her-2/neu-Expression an Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat

Es konnte an der Stanzbiopsie als auch am Exzidat gezeigt werden, dass bei 58% der Fälle eine übereinstimmende Expression der Östrogen- und der Progesteronrezeptoren vorlag, wobei auch die Ausprägung der Rezeptorexpression von negativer, schwacher, moderater und starker Hormonrezeptorexpression konkordant war. Eine besonders gute Übereinstimmung zeigte sich besonders bei den komplett negativen und den stark exprimierenden Tumoren, während an den schwach und moderat rezeptorexprimierenden Karzinomen stärkere Abweichungen zwischen der Beurteilung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren zu sehen waren (siehe Tabellen 11 und 12). Bei einer vereinfachten Unterteilung in positiven ($IRS > 2$) und negativen ($IRS \leq 2$) Rezeptorstatus zeigte sich an der Stanzbiopsie zusammenfassend bei 9 Patientinnen der Status ER-/PR+ (5,5%), bei 15 Patientinnen der Status ER+/PR- (9,3%), bei 29 Fällen der Status ER-/PR- (17,9%) sowie bei 109 Patientinnen der Status ER+/PR+ (67,3%), was einer Übereinstimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus an der Stanzbiopsie von 85,2% entsprach.

Am Exzidat fand sich zusammenfassend der Status ER-/PR+ bei 10 Patientinnen (5,7%), ER+/PR- bei 14 Patientinnen (7,9%), ER-/PR- bei 45 Fällen (25,4%) sowie ER+/PR+ bei 108 Patientinnen (61%), so dass sich hier eine übereinstimmende Östrogen- und Progesteronexpression von 86,4% zeigte (Tabellen 11 und 12 grau hinterlegt).

In den Tabellen 11 und 12 gelb hinterlegt ist der Anteil von 5,5% an der Stanzbiopsie und von 5,7% am Exzidat mit einem positiven Progesteronrezeptorstatus bei negativem Östrogenrezeptor.

Tabelle 11: Vergleich der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression an der Stanzbiopsie

ER-Expression Stanzbiopsie	PR-Expression Stanzbiopsie					
		Negativ	Schwach	Moderat	Stark	Total
	Negativ	29 (17,9%)	1 (0,6%)	5 (3,1%)	3(1,9%)	38 (23,5%)
	Schwach	3 (1,9%)	2 (1,2%)	3 (1,9%)	3(1,9%)	11 (6,9%)
	Moderat	6 (3,7%)	3 (1,9%)	14 (8,6%)	17(10,4%)	40 (24,6%)
	Stark	6 (3,7%)	3 (1,9%)	15 (9,2%)	49(30,2%)	73 (45%)
	Total	44 (27,2%)	9 (5,6%)	37 (22,8%)	72(44,4%)	162 (100%)

(ER = Östrogen; PR = Progesteron)

Tabelle 12: Vergleich der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression am Tumorexizidat

ER-Expression Tumorexizidat	PR-Expression Tumorexizidat					
		Negativ	Schwach	Moderat	Stark	Total
	Negativ	45 (25,5%)	5 (2,8%)	2 (1,1%)	3 (1,7%)	55(31,1%)
	Schwach	2 (1,1%)	1 (0,6%)	4 (2,3%)	2 (1,1%)	9(5,1%)
	Moderat	7 (4%)	6 (3,3%)	24 (13,6%)	18(10,2%)	55(31,1%)
	Stark	5 (2,8%)	1 (0,6%)	20 (11,2%)	32(18,1%)	58(32,7%)
	Total	59 (33,4%)	13 (7,3%)	50 (28,2%)	55(31,1%)	177(100%)

(ER = Östrogen; PR = Progesteron)

Von den 162 an der Stanzbiopsie untersuchten und verglichenen Fällen zeigten 65,2% bei nachgewiesener Hormonrezeptorexpression einen negativen Her-2/neu-Status (score 0-2). Bei 11,2% fand sich eine Hormonrezeptorexpression bei gleichzeitig positivem Her-2/neu-Status (score 3). 8,8% präsentierten sich mit einem positivem Her-2/neu-Status (score 3) und einen negativem Hormonrezeptorstatus und es fanden sich 14,8% mit einem sowohl negativen Hormonrezeptor- als auch negativen Her-2/neu-Status (score 0-2), entsprechend sogenannter triple negativer Tumoren.

Im Vordergrund standen mit einer deutlich sichtbaren entgegengesetzten Korrelation die 130 Her-2/neu-negativen Karzinome, von denen 106 Fälle Östrogenrezeptorpositivität und 102 Progesteronrezeptorpositivität aufwiesen. Die 32 Her-2/neu-positiven Karzinome zeigten dagegen keine Korrelation zu einer positiven oder negativen Hormonrezeptorexpression, indem von diesen 32 Fällen 14 bzw. 15 Östrogen- bzw. Progesteronrezeptornegative und 17 bzw. 18 Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorpositive Tumoren aufwiesen. Die genauen Fallzahlen sind ersichtlich in Tabelle 13, wobei der Östrogen- und Progesteronrezeptor zusammen als ER/PR aufgelistet sind. Abbildung 18 illustriert die Verteilung der Hormonrezeptoren in Korrelation zum Her-2/neu-Status, wobei die Prozentangaben Mittelwerte aus Östrogen- und Progesteronrezeptoren darstellen.

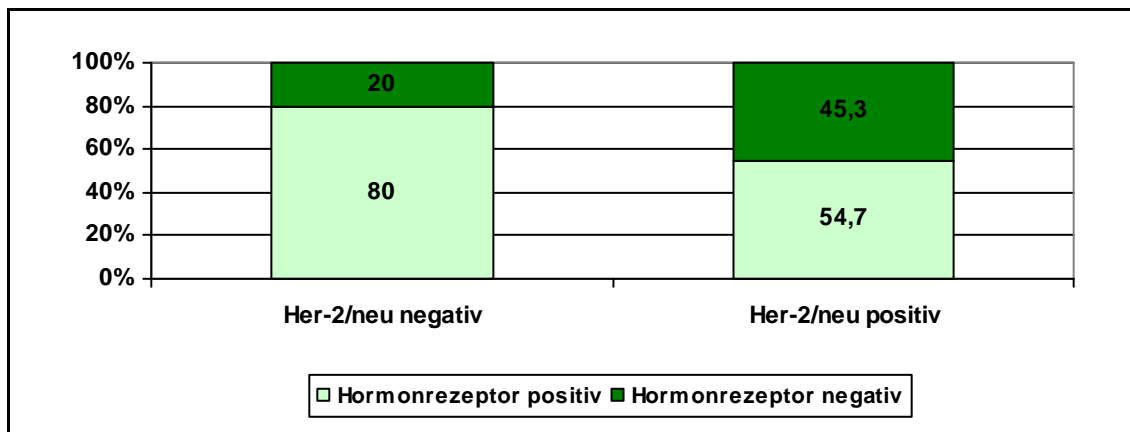


Abbildung 18: Vergleich des Hormonrezeptorstatus mit dem Her-2/neu-Status an der Stanzbiopsie

Tabelle 13: Vergleich des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus mit dem Her-2/neu-Status an der Stanzbiopsie

ER/PR		Her-2/neu			Gesamt
		Score 0/1	Score 2	Score 3	
	Negativ	20/25	4/3	14/15	38/43
	Schwach	7/6	2/0	2/3	11/9
	Moderat	35/32	1/2	4/3	40/37
	Stark	58/57	3/5	12/11	73/73
	Gesamt	120	10	32	162

Es zeigte sich an den vorliegenden Daten, dass eine fehlende Her-2/neu-Überexpression signifikant vermehrt mit einer Hormonrezeptorexpression einherging, während eine nachgewiesene Her-2/neu-Überexpression keine signifikant erhöhte oder erniedrigte Hormonrezeptorexpression aufwies.

In Abbildung 19 wird das Beispiel einer Patientin dargestellt mit einem invasiv-duktalem Mammakarzinom an der Stanzbiopsie mit hier negativem Östrogenrezeptorstatus und schwach positivem Progesteronrezeptorstatus bei am Exzidat diagnostiziertem gemischtem Karzinom mit einem invasiv-lobulären Anteil, welcher einen positiven Östrogenrezeptor- und negativen Her-2/neu-Status aufwies, neben einem invasiv-duktalem Anteil mit negativem Östrogenrezeptor- und positivem Her-2/neu-Status.

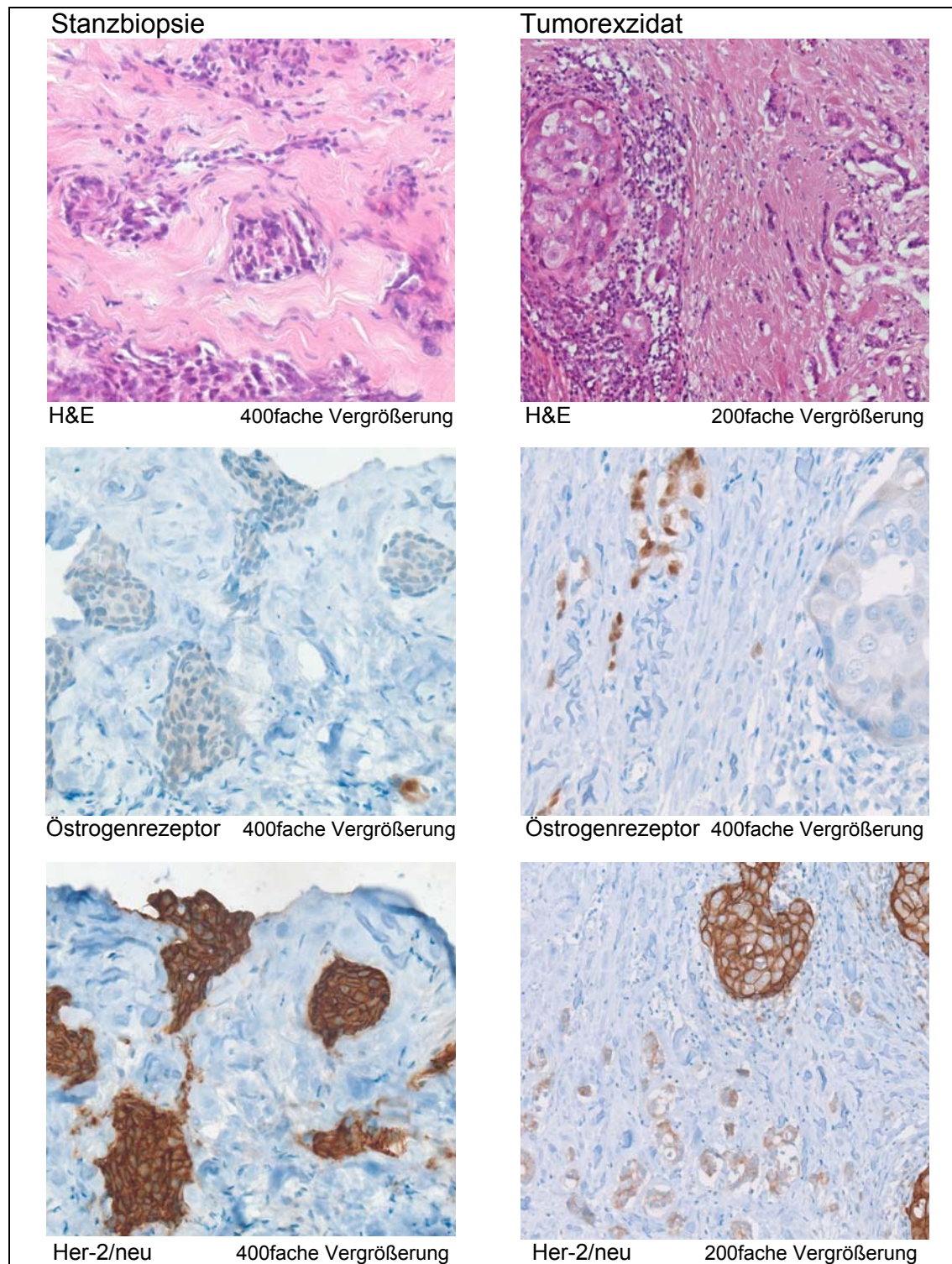


Abbildung 19: Fallbeispiel einer 76jährigen Patientin mit unterschiedlichem Rezeptorstatus der verschiedenen Tumorkomponenten in einem gemischten Karzinom

4.8 Fehlender Nachweis eines malignen Tumors an der Stanzbiopsie

Bei 15 Fällen (8,5%) konnte an der Stanzbiopsie der Nachweis eines malignen Tumors nicht geführt werden und die Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms wurde im Anschluss an die Biopsie entweder am Exzidat mittels Schnellschnitt oder an der offenen Biopsie mit einer entsprechenden Nachoperation durchgeführt (Tabelle 14). Aufgrund einer Diskrepanz zwischen dem klinischen Befund bzw. dem Resultat der Bildgebung und dem histologischen Befund erfolgte dennoch die Exzision des Tumors. Die Tumorgröße bei diesen Patientinnen betrug zwischen 0,5 und 8,3 cm mit einer mittleren Tumorgröße von 1,93 cm. Die Tumoren befanden sich zum Zeitpunkt der Operation in 10 Fällen (66,7%) im Stadium pT1, bei vier Patientinnen (26,7%) im Stadium pT2 sowie in einem Fall im Stadium pT3. Die Anzahl der entnommenen Stanzbiopsien war bei teils ausgeprägter Fragmentation der Gewebezyylinder nicht immer sicher zu eruieren. Deshalb erfolgte die Bestimmung der Biopsielänge durch Addition der einzelnen Fragmente zu einer Gesamtlänge. Die entnommene Gewebemenge variierte dabei zwischen 0,3 und 3 cm mit einer durchschnittlichen Biopsielänge von 1,67 cm. Bei zwei Patientinnen fand sich ein gut differenziertes Karzinom (G1), fünf wiesen ein mäßiggradig differenziertes Karzinom auf (G2) und 8 Karzinome wurden als schlecht differenziert (G3) beschrieben.

Tabelle 14: Stanzbiopsien ohne Nachweis eines malignen Tumors

Biopsiegröße (cm)	Ausbreitungsstadium am Exzidat	Tumorgröße (cm)	Grading
3,0	pT1c	1,6	G2
1,0	pT2	2,1	G3
1,5	pT1b	0,9	G3
3,0	pT1c	1,2	G2
3,0	pT3	8,3	G1
1,9	pT1b	1,0	G2
2,0	pT2	2,1	G2
1,3	pT2	2,1	G3
1,5	pT1c	1,3	G3
0,3	pT1b	1,0	G2
0,8	pT1a	0,5	G3
1,5	pT1c	1,7	G3
0,8	pT1b	0,6	G3
2,5	pT2	3,5	G3
1,0	pT1c	1,1	G1

In den histologischen Bildern (Abbildung 20) ist eine der häufigsten Konstellationen zu erkennen, wobei stanzbioptisch die Desmoplasie (fibrotische Veränderungen), welche sich bildmorphologisch als Tumoranteil dargestellt haben könnte, jedoch keine eigentlichen Tumorzellen enthielt, bioptisch erfasst wurde.

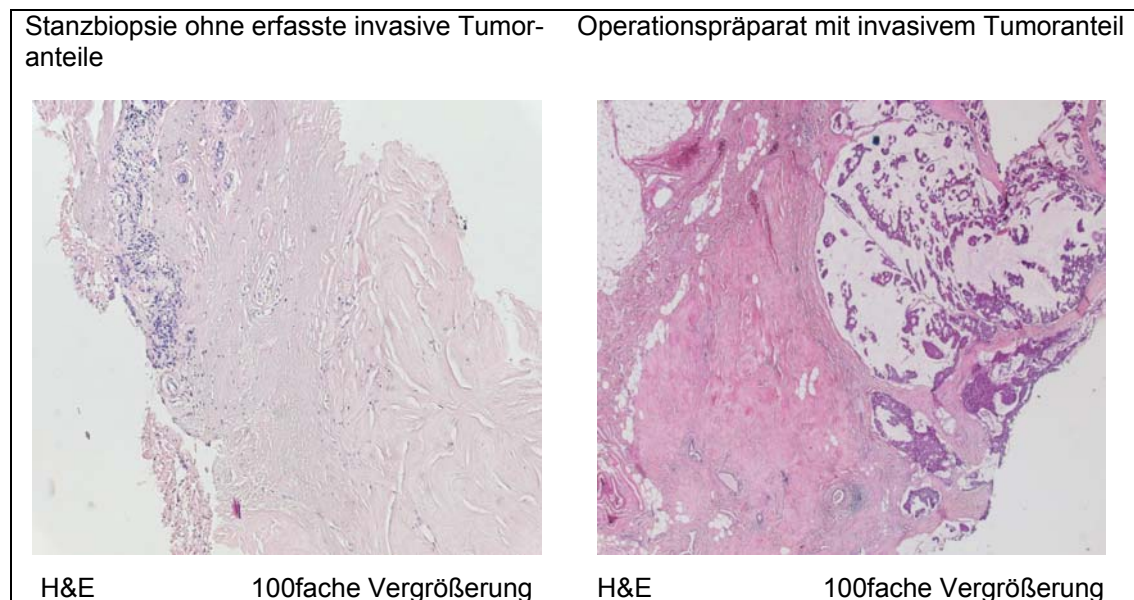


Abbildung 20: Vergleichende Darstellung von Stanzbiopsien ohne Malignitätsnachweis und dazugehörigem Operationspräparat mit einem muzinösen Karzinom

4.9 Vergleichende Auswertung des Differenzierungsgrades und der lokalen Tumorausdehnung (pT) am endgültigen Tumorexzidat

In der Auswertung der 177 untersuchten endgültigen Tumorexzidate zeigten sich 81 Tumoren (45,8%) im lokalen Ausbreitungsstatus pT1. Bei 71 Patientinnen (40,1%) fand sich eine Tumorgroße zwischen 2 und 5 cm, die somit als pT2 eingeordnet wurden, bei 15 Fällen (8,5%) befand sich der Tumor zum Zeitpunkt der Operation in der Kategorie pT3 und 10 Tumore (5,6%) zeigten eine Ausdehnung auf Brustwand oder Haut und wurden als pT4 klassifiziert. Zusammenfassend zeigte sich die Mehrzahl mit 86% als pT1- und pT2-Tumoren, die restlichen 14% wurden als pT3 und pT4 klassifiziert (siehe Tabelle 15). Von den 81 pT1-Tumoren zeigten sich 6,2% mit einer guten Differenzierung (G1) sowie jeweils 46,8% als G2- und G3-Tumoren. Unter den

Patientinnen mit einem pT2-Tumor fanden sich 5,5% G1-, 36,1% G2- und 58,4% G3-Tumoren. Die Fälle im Ausbreitungsstatus pT3 wiesen 13,3% G1-, 33,3% G2- und 53,4% G3-Tumoren auf sowie die fortgeschrittenen Tumoren im Status pT4 60% G2- und 40% G3-Tumoren.

Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Differenzierungsgrad und dem Status der lokalen Tumorausdehnung (pT) bei einem Rangkorrelationskoeffizienten kendalls τ von 0,036 ($p=0,555$). Es zeigte sich lediglich, dass mit zwei G1-Karzinomen innerhalb der als pT3 eingestufen Tumoren und fehlendem Nachweis von G1-Karzinome in den als pT4 eingestuften Tumoren eine Tendenz zu gehäuft schlechter differenzierten Tumoren bei fortgeschrittenerem Tumorstatus besteht, eine signifikante Beziehung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Tabelle 16, Abbildung 21).

Tabelle 15: Verteilung der lokalen Tumorausdehnung (pT)

	pT1	pT2	pT3	pT4	Gesamt
Häufigkeit	81 (45,8%)	71 (40,1%)	15 (8,5%)	10 (5,6%)	177 (100%)

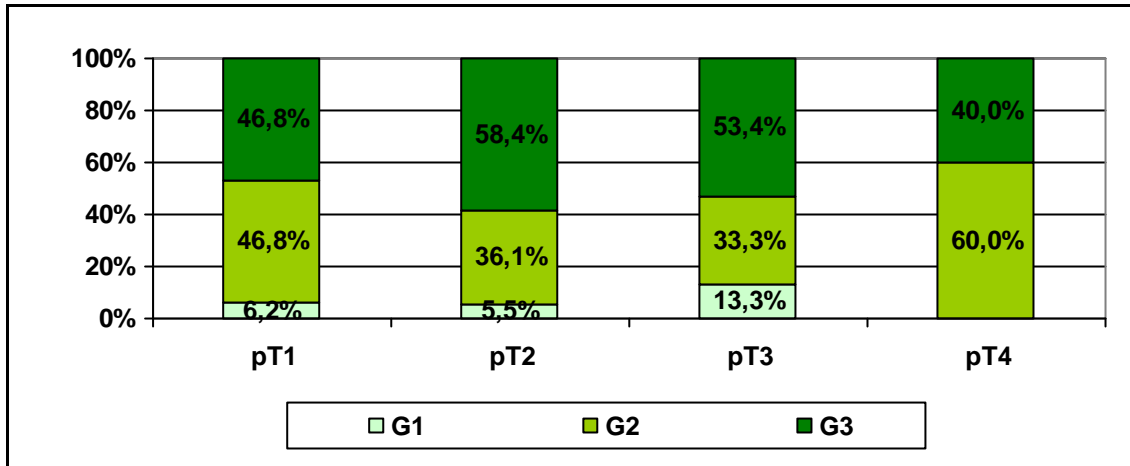
Tabelle 16: Vergleich Grading mit der lokalen Tumorausdehnung (pT)

Grading \ pT	pT1	pT2	pT3	pT4	Gesamt
G1	5 (2,8%)	4 (2,3%)	2 (1,1%)	0	11 (6,2%)
G2	38 (21,5%)	24 (13,6%)	5 (2,7%)	6 (3,4%)	73 (41,2%)
G3	38 (21,5%)	43 (24,3%)	8 (4,5%)	4 (2,3%)	93 (52,6%)
Gesamt	81 (45,8%)	71 (40,2%)	15 (8,3%)	10 (5,7%)	177 (100%)

4.10 Vergleichende Auswertung des Differenzierungsgrades und des Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Operation

Von den insgesamt 177 in der vorliegenden Studie untersuchten Fällen konnte bei 171 Patientinnen in den Archivbefunden eine axilläre Lymphadenektomie unter Angabe eines Lymphknotenstatus eruiert werden. Die restlichen 6 Patientinnen wurden mit der Angabe pNx versehen und wurden deshalb nicht berücksichtigt.

92 Patientinnen (53,8%) hatten zum Zeitpunkt der Operation einen negativen Lymphknotenstatus, 49 Fälle (28,7%) lagen im pN1-Stadium, 17 Fälle (9,9%) im pN2-Stadium und 13 (7,6%) im pN3-Stadium vor.



(p=0,56)

Abbildung 21: Vergleich Grading mit der lokalen Tumorausdehnung (pT)

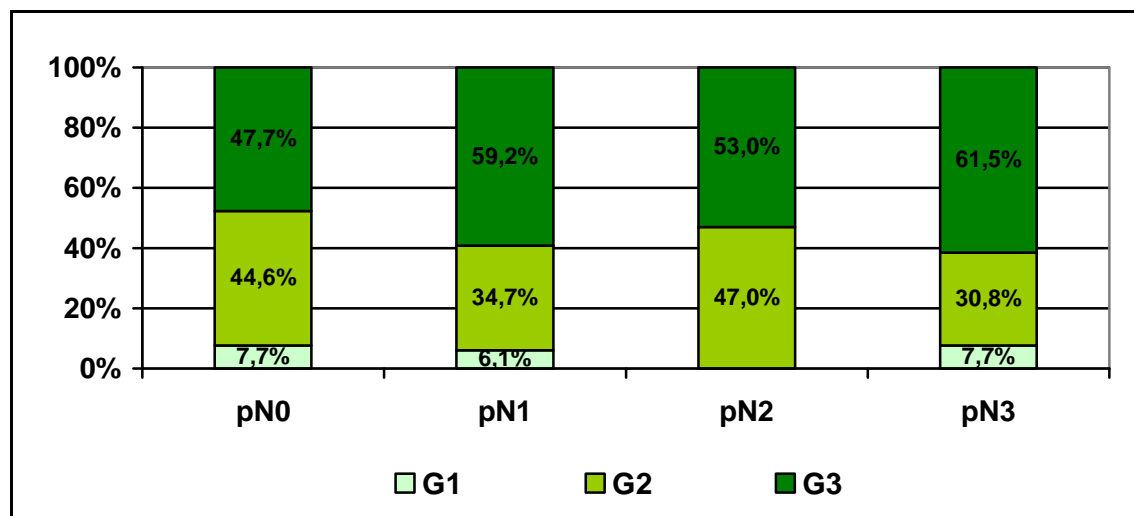
Der Tabelle 17 und der Abbildung 22 sind dabei eine relativ homogene Verteilung der unterschiedlichen Differenzierungsgrade auf die Lymphknotenstadien zu entnehmen. Von den 92 Patientinnen mit einem pN0-Stadium zum Zeitpunkt der Operation zeigten 7,7% einen G1-Tumor, 44,6% einen G2- und 47,7% einen G3-Tumor. Die 49 Fälle mit einem pN1-Stadium wiesen 6,1% mit einem G1-, 34,7% mit einem G2- und 59,2% mit einem G3-Tumor auf. Im pN2-Stadium zeigten sich nur G2- (47%) und G3-Tumoren (53%). Die 13 Patientinnen mit einem pN3-Stadium wiesen in 7,7% einen G1-, in 30,8% einen G2- und in 61,5% einen G3-Tumor auf (Tabelle 17, Abbildung 22).

In Bezug auf die 6 Fälle mit angegebenem Lymphknotenstatus pNx konnten die Ursachen einer nicht erfolgten axillären Lymphknotenextirpation retrospektiv aus den noch erhaltenen Patientenakten wie folgt eruiert werden. 4 der Patientinnen befanden sich im Alter zwischen 84. und 92. Lebensjahr und hatten in einem Fall entweder Tumoren mit sehr guter Prognose (muzinöses Karzinom) und geringer Tumorkategorie (pT1) oder ein bereits lokal ausgeprägt fortgeschrittenes Tumorwachstum (pT4), so dass in diesen Fällen angenommen werden kann, dass aufgrund des fortgeschrittenen Alters und der entweder guten Prognose oder des fortgeschrittenen Tumorstadium in Absprach mit der

Patientin auf eine Lymphknotenextirpation verzichtet wurde. Bei einer Patientin im Alter von 58 Jahren wurde eine axilläre Lymphknotenextirpation durchgeführt, in dieser jedoch präparatorisch keine Lymphknoten aufgefunden, so dass ein pNx-Stadium angegeben werden musste. In einem Fall einer 54jährigen Patientin wurde auf Wunsch der Patientin keine Lymphadenektomie durchgeführt.

Tabelle 17: Vergleich Grading und Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Operation

	pN0	pN1	pN2	pN3	Gesamt
G1	7 (4,1%)	3 (1,8%)	0	1 (0,6%)	11 (6,5%)
G2	41 (24%)	17 (9,9%)	8 (4,6%)	4 (2,4%)	70 (40,9%)
G3	44 (25,7%)	29 (17%)	9 (5,3%)	8 (4,6%)	90 (52,6%)
Gesamt	92 (53,8%)	49 (28,7%)	17 (9,9%)	13 (7,6%)	171 (100%)



(p=0,133)

Abbildung 22: Vergleich Grading und Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Operation

Insgesamt zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Differenzierungsgrad der untersuchten Tumoren und dem zum Zeitpunkt der Operation festgestellten Lymphknotenstatus (kendalls $\tau = 0,091$; $p = 0,133$). Lediglich in dem Lymphknotenstadium pN2 kamen keine G1-Tumoren vor, was

jedoch bei nur geringer Fallzahl in den höheren Lymphknotenstadien keine signifikante Beziehung darstellte.

4.11 Vergleichende Auswertung der lokalen Tumorausdehnung (pT) und des Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Operation

Die 177 in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fälle wurden hinsichtlich der Beziehung des lokalen Status der Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Operation ausgewertet. Von den 81 im pT1-Status operierten Mammakarzinome zeigten 76,5% keine Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Operation, bei 14,8% lag ein pN1-, bei 3,7% ein pN2- und bei 1,2% ein pN3-Stadium vor. Bei den als pT2 eingestuften Tumoren zeigten nur noch 36,6% ein pN0-Stadium, 42,3% wiesen bereits ein pN1-, 12,7% ein pN2- und 5,6% ein pN3-Stadium auf. Die Fälle im Stadium pT3 und pT4 waren insgesamt von einer niedrigen und deshalb eingeschränkt repräsentativen Fallzahl, aber auch hier zeichnete sich mit bei 25 pT3-/pT4-Tumoren in 20 Fällen (80%) nachgewiesener Lymphknotenmetastasen eine Korrelation zwischen Tumorstatus und Lymphknotenstatus ab, wobei ein höheres lokales Ausbreitungsstadium eine höhere Wahrscheinlichkeit von zum Zeitpunkt der Operation bereits vorhandenen Lymphknotenmetastasen zeigte (Tabelle 18, Abbildung 23). In der statistischen Auswertung der Daten fand sich mit einem Rangkorrelationskoeffizienten kendalls $\tau = 0,404$ eine moderate Korrelation ($p < 0,0001$).

Tabelle 18: Vergleich Tumorkategorie (pT) und Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Operation

	pN0	pN1	pN2	pN3	pNx	Gesamt
pT1	63 (35,6%)	12 (6,8%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)	2 (1,1%)	81 (45,8%)
pT2	26 (14,7%)	30 (16,9%)	9 (5,1%)	4 (2,3%)	2 (1,1%)	71 (40,1%)
pT3	2 (1,1%)	5 (2,8%)	2 (1,1%)	5 (2,8%)	1 (0,6%)	15 (8,4%)
pT4	1 (0,6%)	2 (1,1%)	3 (1,7%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)	10 (5,7%)
Gesamt	92 (52%)	49 (27,6%)	17 (9,6%)	13 (7,4%)	6 (3,4%)	177 (100%)

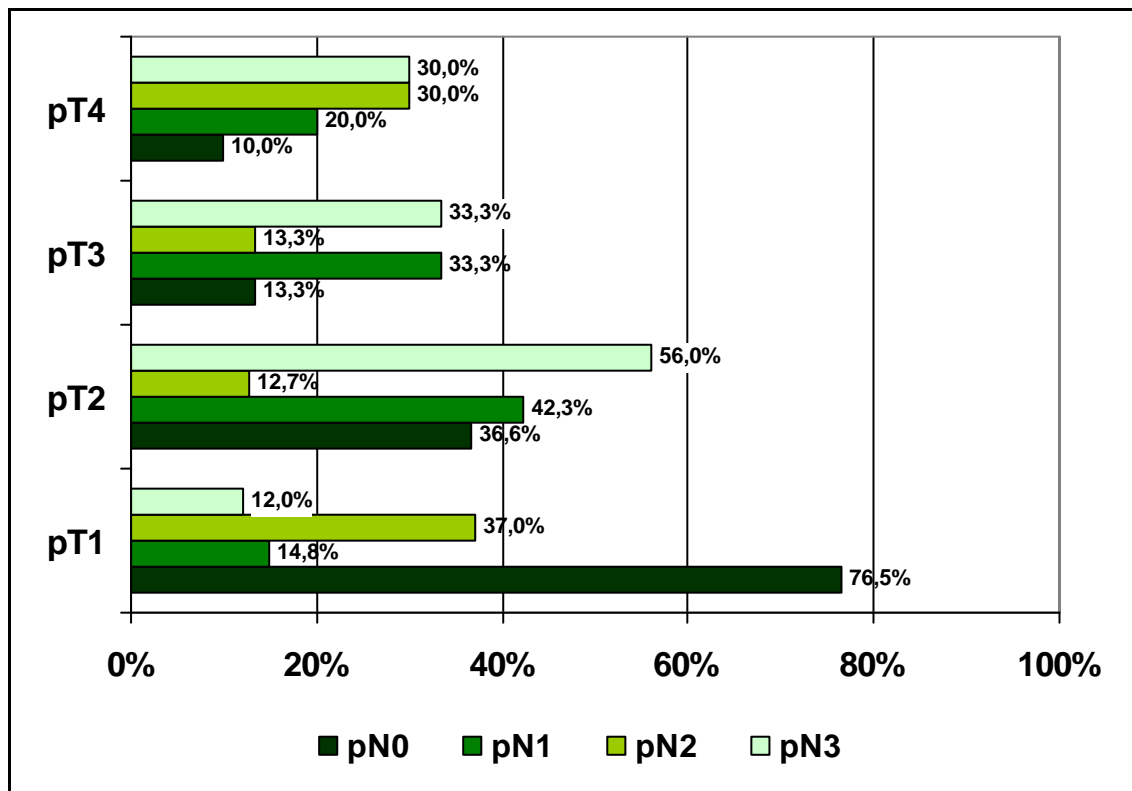


Abbildung 23: Vergleich Tumorkategorie (pT) und Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Operation

4.12 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit ihren statistischen Aussagen kurz zusammengefasst.

Histologischer Tumortyp		Progesteronrezeptorstatus	
• Konkordanz:	77%	• Konkordanz:	83%
• Diskordanz:	23%	• Diskordanz:	17%
• Kappa-Wert:	0,55	• Kendalls τ :	0,5
• Fallzahl:	177	• Fallzahl:	162
Grading		• Positiver prädiktiver Wert:	0,85
• Konkordanz:	62,9%	• Negativer prädiktiver Wert:	0,79
• Diskordanz:	37,1%	• Sensitivität:	0,92
• Kappa-Wert:	0,31	• Spezifität:	0,65
• Fallzahl:	159	Her-2/neu-Status	
Lymphgefäßinvasion		• Konkordanz:	79%
• Konkordanz:	69,8%	• Diskordanz:	21%
• Diskordanz:	30,2%	• Kendalls τ :	0,43
• Kappa-Wert:	0,6	• Fallzahl:	162
• Fallzahl:	159	• Positiver prädiktiver Wert:	0,63
• Positiver prädiktiver Wert:	0,67	• Negativer prädiktiver Wert:	0,9
• Negativer prädiktiver Wert:	0,76	• Sensitivität:	0,63
• Sensitivität:	0,87	• Spezifität:	0,9
• Spezifität:	0,46	Grading/Tumorkategorie	
Östrogenrezeptorstatus		• Fallzahl:	177
• Konkordanz:	87%	• Keine signifikante Korrelation	
• Diskordanz:	13%	($p=0,555$)	
• Kendalls τ :	0,5	Grading/Lymphknotenstatus	
• Fallzahl:	162	• Fallzahl:	177
• Positiver prädiktiver Wert:	0,86	• ($p=0,133$)	
• Negativer prädiktiver Wert:	0,89	Tumorkategorie und Lymphknotenstatus	
• Sensitivität:	0,96	• Fallzahl:	177
• Spezifität:	0,67	• ($p<0,0001$)	

5. Diskussion

Bereits an der Stanzbiopsie wird in Zusammenschau mit klinischen Faktoren eine Aussage über die Prognose der Patientinnen getroffen und ein entsprechendes Therapiekonzept erstellt. Deshalb ist es von großer Bedeutung, dass die an der Stanzbiopsie gesicherten histopathologischen und immunhistochemischen Befunde mit dem Gesamtbild des Tumors korrelieren. Es können Patientinnen identifiziert werden, die von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren würden, z. B. solche mit G3- oder inoperablen Tumoren (Harris et al. 2003) oder es können Patientinnen, bei denen eine brusterhaltende Operation eventuell von Nachteil wäre (z.B. junge Patientinnen mit großem Tumor bei Lymph- und Blutgefäßinvasion), dementsprechend beraten werden.

Zudem werden in der Routinediagnostik der Hormonrezeptorstatus und der Her-2/neu-Status meistens bereits an der Stanzbiopsie bestimmt und im Folgenden am endgültigen Resektat keine nochmaligen Untersuchungen zum Rezeptorstatus durchgeführt. Diese gängige Praxis verlangt eine hohe Repräsentativität der Stanzbiopsie für den gesamten Tumor.

5.1 Der histologische Typ

Parker et al. zeigten in mehreren Studien beginnend 1990 Ergebnisse zur stereotaktisch und ultraschallgezielten Stanzbiopsie mit einer relativ hohen diagnostischen Genauigkeit sowie der Möglichkeit einer definitiven histologischen Diagnose (Parker et al. 1990; Parker et al. 1993).

In der vorliegenden Studie konnte eine Konkordanz der Diagnose des histologischen Tumortyps an Stanzbiopsie und Tumorexzidat von 77% dargestellt werden, was einer „moderaten Übereinstimmung“ entspricht (Kappa = 0,55, $p < 0,0001$). Dies lag im Rahmen der Ergebnisse früherer Studien mit Übereinstimmungen von 67 – 98% (Harris et al. 2003; de Andrade und Gobbi 2004 und weitere siehe Tabelle 19).

Betrachtet man die Ergebnisse des histopathologischen Tumortyps hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung, zeigte sich auch bei den zwischen Stanzbiopsie und Exzidat voneinander abweichenden Tumordiagnosen eine Konkordanz der Aussage zur Prognose. So befanden sich nahezu alle diskordanten Diagnosen des histologischen Typs innerhalb derselben prognostischen Gruppe, indem sie zwischen invasiv-duktral, invasiv-lobulär und

duktulo-lobulär differierten. Daneben wurden die Diagnosen der spezifischen histologischen Tumortypen, wie muzinöses Karzinom oder apokrines Karzinom, welche mit einer wesentlich günstigeren Prognose einhergehen, an Stanzbiopsie und Operationspräparat konkordant diagnostiziert.

Ein erheblicher Einfluß auf die Diskordanz kam den 15 Fällen zu, bei denen an der Stanzbiopsie keine Karzinomdiagnose gestellt werden konnte (entsprechend 8,5% der stanzbiopsischen Gewebeproben). Bei diesen Patientinnen zeigten sich zum einen nur sehr spärliche Gewebeproben mit nur wenigen Stanzzyklindern, zum anderen oftmals eine deutliche Fibrose und Entzündung, die vermuten lies, dass die Gewebeproben aus dem Tumorrand mit ausgeprägter Desmoplasie und peritumoraler Entzündung stammten. Desweiteren handelte es sich bei 10 dieser Fälle um pT1- (Tumorgroße <2cm), bei 4 Fällen um pT2-Tumoren (Tumorgroße 2 bis 5 cm) und nur in einem Fall wurde ein pT3-Tumor (Tumorgroße >5 cm) beschrieben. Die durchschnittliche Tumorgroße von 1,93 cm wurde dabei durch den einen pT3-Tumor stark nach oben verschoben. Ließe man diesen „Ausreißer“ außer Acht, so erhielte man eine durchschnittliche Tumorgroße von 1,47 cm, so dass zusammenfassend auch diese überwiegend geringe Tumorgroße für die falsch-negative Tumordiagnostik an den besagten Stanzbiopsien diskutiert werden kann. In einer Studie von Lannin et al. (2006) wurden neben den aufgeführten Gründen zudem mit einer Lokalisation der Läsion zu weit posterior oder zu oberflächlich, stereotaktisch schlecht sichtbaren Läsionen oder einer mangelnden Kooperation der Patientin argumentiert, was hier retrospektiv an den vorliegenden Fällen nicht weiter verfolgt werden konnte.

Die Evaluation des Tumortyps an der Stanzbiopsie ist mit denselben Schwierigkeiten konfrontiert wie die des Gradings. Auch hier besteht ein mögliches Problem darin, eine Gewebeprobe aus einem Tumor zu erhalten, der für die Gesamtheit des Tumors aufgrund einer unterschiedlich ausgeprägten Heterogenität nicht repräsentativ ist (Denley et al. 2001). Wird ein histologischer Typ an der Biopsie beschrieben, kann nicht ausgeschlossen werden, dass an anderer Stelle des Tumors eine zweite, eventuell sogar überwiegende Tumorkomponente vorhanden ist, wird kein maligner Tumor an der Stanzbiopsie erfasst, kann diese aus einem ausgeprägt fibrosierten Tumorzentrum oder Tumorrandbereich stammen. In diesem Fall sollte deshalb

der histologische Befund an der Stanzbiopsie immer kritisch in Zusammenschau mit dem klinischen und radiologischen Bild betrachtet werden. Dies war auch bei den hier beschriebenen stanzbiopsisch ohne Malignitätsnachweis eruierten Fällen so. Der Befund wurde fernmündlich oder im interdisziplinären Tumorboard mit den klinischen Kollegen diskutiert und in allen Fällen der Tumor mittels Exzisionsbiopsie (mit oder ohne Schnellschnittuntersuchung) gesichert.

5.2 Der Differenzierungsgrad

In Zusammenschau mit der Tumorgroße und anderen klinischen prognostischen Parametern stellt der Differenzierungsgrad eine wichtige Information bei der Abwägung des Therapiekonzeptes dar (Harris et al. 2003). Dies gilt besonders für Patientinnen, bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie in Frage kommt und als histopathologischer Befund allein die Diagnose an der Stanzbiopsie bei der Therapieentscheidung zur Verfügung steht.

In der vorliegenden Arbeit stimmte in 62,9% der an der Stanzbiopsie angegebene Differenzierungsgrad mit dem des endgültigen Resektates überein ($\kappa = 0,312$ (fair)). Dabei differierte das Grading in den meisten Fällen um einen Grad noch oben oder unten, wobei das Undergrading dem Overgrading überwog. Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen ähnlicher Studien, wie 59% Konkordanz bei Andrade et al. oder 67% Konkordanzrate bei Harris et al. (2003). Shariff et al. (1999) konnten dagegen eine bessere Korrelation mit einer Konkordanzrate von 75% darstellen.

Erwähnt werden muss hier, dass die histologischen Befunde von verschiedenen Pathologen erhoben worden sind, wobei bei einigen Patientinnen selbst innerhalb eines Falles die Diagnose an Stanzbiopsie und späterem Exzidat von zwei verschiedenen Begutachtern erstellt wurden. Es ist als Ursache der beschriebenen Diskordanz neben der Inter- als auch Intraobservervariabilität (Biesterfeld 1997) die Heterogenität des Tumors zu diskutieren (Andrade et al. 2004, Denley et al. 2001, Kwok et al. 2010), wobei der Tumor Areale mit höherer oder niedrigerer mitotischer Aktivität und mehr oder weniger stark ausgeprägter Kernpleomorphie und Tubulusausbildung aufweisen kann. Bei der Entnahme von Stanzbiopsien wird diese aus dem Zentrum des Tumors

angestrebt, möglicherweise ist jedoch die höhere mitotische Aktivität und eine ausgeprägtere Pleomorphie in den invasiven Randbereichen des Tumors zu finden (Denley et al. 2001). Auch der Grad der Gewebefixierung kann ein möglicher Grund für die abweichenden Einschätzungen des Differenzierungsgrades an Biopsie und Exzidat sein, wobei hier besonders die Erfassung der Mitosenzahl im Vordergrund steht, da sich mit zunehmender Fixationsdauer die Anzahl sichtbarer Mitosen verringert (Kwok et al. 2010). Ein weiterer Einflußfaktor auf die Repräsentativität der Stanzbiopsie ist die Gewebegröße. Vor allem bei der Auszählung der Mitosezahl werden 10 High power fields gefordert, was bei geringer Stanzbiopsiegröße zum Teil nicht geleistet werden kann und dann oft zum Undergrading des Tumors an der Biopsie führt (Denley et al. 2001). In einer Studie von McIlhenny et al. (2002) wurde eine hohe Anzahl an Stanzbiopsien für ein repräsentatives Grading gefordert, nachdem sich die Konkordanz zwischen Biopsie und Exzidat von 32% (Entnahme von 2 Stanzbiopsien) auf 84% (Entnahme von 9 bis 10 Stanzbiopsien) erhöhen liess. Nach den „Interdisziplinären S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammkarzinoms“ (Kreienberg et al. 2008) sollen mindestens 3 repräsentative Biopsien bis 16G entnommen werden. In der hier vorliegenden Arbeit konnte die Anzahl der zur Befundung vorliegenden Stanzbiopsien aufgrund einer in vielen Fällen ausgeprägten Fragmentation nicht sicher nachvollzogen werden, so dass dieser Parameter in Vergleich zur Konkordanz einer bioptischen Diagnose zum Exzidat nicht untersucht werden konnte.

In der vorliegenden Arbeit überwog die Einschätzung des Tumors an der Stanzbiopsie mit einem besseren Differenzierungsgrad, so dass die Prognose an der Biopsie besser eingeschätzt wurde, als am späteren Exzidat. Dies impliziert vor allem Probleme bei der Identifikation von Patientinnen, die von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren würden (z.B. Patientinnen mit schlecht differenzierten Karzinomen, die zu niedrig als Grad 2 eingestuft wurden, wären ausgeschlossen, obwohl sie wahrscheinlich profitieren würden). Die Daten dieser Studie zeigten damit, dass die Stanzbiopsie hinsichtlich der Einschätzung des Differenzierungsgrades keine sehr hohe Genauigkeit besitzt und sich das Graduierungsschema der WHO an der Biopsie nur eingeschränkt anwenden lässt. In den letzten Jahren sind in diesem Zusammenhang verschiedene Arbeiten durchgeführt worden, bei denen Möglichkeiten der

objektiveren Graduierung untersucht worden sind. So ließ sich z.B. durch Einbeziehung objektivierender Parameter, wie dem Ki-67-Proliferationsindex und der Kerngrößenmessung mittels einer einfachen digitalen Kamera in einer retrospektiven Studie von Wasielewski et al. (2006) eine hochsignifikante Bedeutung dieses modifizierten Gradings auch an kleinen Gewebeproben demonstrieren, wobei der Nachteil hier sicherlich in den Kosten und dem erhöhten Zeitaufwand zu finden ist.

5.3 Lymphgefäßinvasion

Es ist bekannt, dass die Gefäßinvasion eine prognostische Bedeutung hinsichtlich des Langzeitüberlebens, des Risikos für Lymphknotenmetastasen und des rezidivfreien Überlebens besitzt. Frühere Studien konnten hier eine hohe Sensitivität, aber eine niedrige Spezifität bei der Beurteilung der Gefäßinvasion an der Stanzbiopsie darstellen (Sharifi et al. 1999). Einige Autoren sind deshalb der Meinung, dass die Stanzbiopsie für die Erfassung von Lymphgefäßinvasionen ungeeignet ist (Usami et al. 2005). Dagegen konnte in einer Studie von Harris et al. (2003) eine Konkordanzrate von 69% gezeigt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde allein die Lymphgefäßinvasion betrachtet. Es fand sich eine Konkordanzrate von 69,8% mit einem Kappa-Wert von 0,6 (substantial). Dabei zeigten sich eine Sensitivität von 88,6% und eine Spezifität von 46,5%. Die niedrige Spezifität ist sicherlich nicht verwunderlich und Folge der heterogenen fokalen Ausbreitung von Gefäßinvasionen innerhalb des Tumors, wobei die an der Stanzbiopsie getroffene Aussage fehlender Lymphgefäßinvasionen keine hohe Übereinstimmung mit den tatsächlich vorhandenen Lymphgefäßinvasionen besitzt. Dass auch einige Fälle eine nachweisbare Lymphgefäßinvasion in der Stanzbiopsie bei fehlender Lymphgefäßinvasion am endgültigen Resektat aufwiesen, lässt sich dahingehend nur unzureichend erklären. Möglicherweise zeigte sich hier eine Interobservervariabilität neben Fehleinschätzungen artefizieller Weichgewebsspalträume (sogenannte Schrumpfartefakte). Ein Beispiel dafür wird in der Abbildung 24 dargestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Diagnose über das Vorhandensein von Lymphgefäßinvasionen in der Stanzbiopsie als ein wichtiger Bestandteil des histologischen Befundes dem klinischen Kollegen mitgeteilt

werden sollte. Eine nicht nachweisbare Lymphgefäßinvasion an der Stanzbiopsie hat dagegen aufgrund der geringeren Spezifität eine geringere Bedeutung.

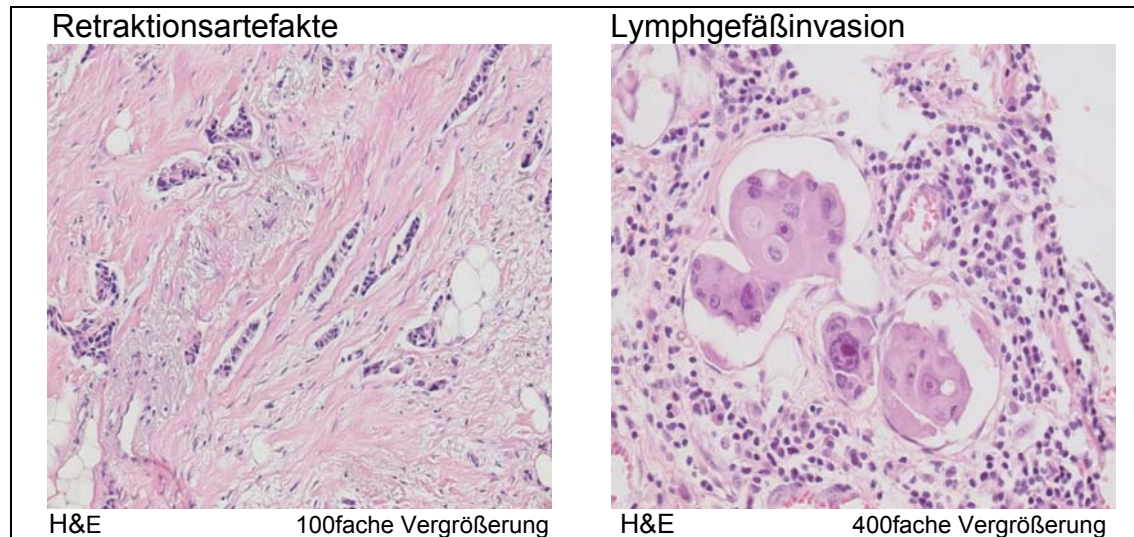


Abbildung 24: Gemischtes invasiv-duktales und invasiv-lobuläres Mammakarzinom mit Retraktionsartefakten (Weichgewebsspaltträume) um die Tumorzellkomplexe neben echten Lymphgefäßinvasionen

5.4 Hormonrezeptorstatus

Patientinnen mit einer Expression von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren profitieren von einer endokrinen Therapie. In der Literatur differiert die Definition der Rezeptorpositivität beziehungsweise des Grenzwertes zur Ansprechbarkeit auf eine endokrine Therapie. Im St.-Gallen-Konsens von 2009 wurde die frühere Einteilung in drei Kategorien (nicht ansprechbar, unsicher ansprechbar und ansprechbar) verlassen und empfohlen auch bei nur gering rezeptorexprimierenden Tumoren eine adjuvante endokrine Therapie in Erwägung zu ziehen (Goldhirsch et al. 2003, Goldhirsch et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde ein IRS>2 nach dem Remmele Score (Remmele und Stegner 1987) als positiv definiert.

In vorangegangenen Studien rangierten die Konkordanzraten der immunhistochemischen Bestimmung der Östrogenrezeptoren an der Stanzbiopsie und am endgültigen Tumorexzidat zwischen 68 und 100%, der Progesteronrezeptoren zwischen 71 und 95% (siehe Tabelle 19). In der hier vorliegenden Arbeit wurde

eine Konkordanz der Östrogenrezeptoren von 87% und der Progesteronrezeptoren von 83% ermittelt, was entsprechend der dazugehörigen Rangkorrelationskoeffizienten kendalls τ von jeweils 0,5 einer guten Korrelation der Rezeptorbestimmung zwischen Stanzbiopsie und Exzidat entsprach.

Das vorliegende Ergebniss zeigte auch 13 bzw. 17% der Patientinnen, bei denen der Rezeptorstatus an der Stanzbiopsie anders eingeschätzt wurde und denen entweder eine endokrine Therapie, von der sie profitieren könnten, vorenthalten oder denen eine endokrine Therapie mit der Gefahr der Nebenwirkungen verabreicht wurde, möglicherweise ohne dass ein Benefit aus dieser Therapie zu erwarten gewesen wäre. Die Sensitivität der Stanzbiopsie hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus lag bei 96,4% (ER) und 91,8% (PR). Die Spezifität mit 66,7% (ER) und 65,4% (PR) fiel dagegen deutlich niedriger aus, dass heisst es wäre besonders einem negativen Befund beziehungsweise einem fehlenden Rezeptornachweis an der Stanzbiopsie zu misstrauen und in diesem Falle eine erneute Bestimmung am Exzidat zu erwägen.

Zudem profitieren besonders Rezeptor- und Her-2/neu-negative Patientinnen von einer neoadjuvanten Chemotherapie, so dass ein positiver Rezeptorstatus an der Stanzbiopsie bei insgesamt negativem Status am Exzidat die Abwägung der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie möglicherweise zu Ungunsten der Patientin beeinflussen würde.

Ein weiterer zu erörternder Punkt ist die in der Praxis meist nur einmalig durchgeführte Bestimmung des Rezeptorstatus an der Stanzbiopsie, was hinsichtlich der Östrogen- und Progesteronrezeptoren von den Interdisziplinären S3-Leitlinien der DKG primär an der Stanzbiopsie empfohlen wird (Kreienberg et al. 2008). Während für den Her-2/neu-Status eine Konkordanz von 95% zwischen Stanzbiopsie und Exzidat gefordert ist, erfolgt die Erwägung des Einsatzes einer endokrinen Therapie allein an dem Ergebnis des Rezeptorstatus an der Stanzbiopsie. Aufgrund der besseren Gewebequalität bei im Vergleich zum Exzidat besserer Fixierung der Stanzbiopsie ist diese primär an der Biopsie durchgeführte Bestimmung des Hormonrezeptorstatus verständlich und sinnvoll. Dennoch ist zu diskutieren, ob bei initial an der Stanzbiopsie negativen Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus am Gewebe des Exzidats eine erneute Rezeptoruntersuchung erfolgen sollte, um die Anzahl falsch negativer Befunde zu

minimieren oder gegebenenfalls aufgrund der intratumoralen Heterogenität doch zu einem gewissen Anteil positive Tumorabschnitte zu detektieren, um damit die Patientinnen einer Hormontherapie zuführen zu können, von der sie profitieren würden.

Ein hauptsächliches Problem bei der präoperativen Evaluation des Hormonrezeptorstatus ist auch hier wieder die unterschiedlich stark ausgeprägte Tumorerheterogenität. Andere Ursachen der diskordant eingeschätzten Fälle könnten rein qualitativ technischer Natur (z.B. bessere Fixierung der Stanzbiopsie) sowie eine Inter- und Intraobservervariabilität sein.

Der Nachweis von Progesteronrezeptoren als ein Reaktionsprodukt eines biologisch funktionierenden Östrogenrezeptorsystems impliziert auch bei messtechnisch negativem Östrogenrezeptorstatus eine Östrogenrezeptorexpression, so dass auch hier ein Benefit aus einer Hormontherapie zu erwarten wäre (Dieing et Possinger 2001). Dabei erscheint eine Positivität von Östrogen- und Progesteronrezeptor zusammen von größerem prädiktiven Wert als der Nachweis des Östrogenrezeptors allein (De Sombre et al. 1984). Es stellt sich dennoch die Frage, ob es sich bei den in der vorliegenden als auch in anderen publizierten Studien erfassten Fällen mit positivem Progesteronrezeptorstatus und negativem Östrogenrezeptor um einen messtechnischen Fehler handelte oder um eine echte Entität, da theoretisch Tumoren mit einem positiven Progesteronrezeptorstatus und gleichzeitig nicht nachweisbarem Östrogenrezeptor nicht existieren dürften (Kiani et al. 2006). Tumoren mit dieser Rezeptorkonstellation wurden in vergangenen Studien mit einem Anteil von 2 bis 8% immer wieder identifiziert (z. B. Osborne et al. 1991, Pichon et al. 1992, Kiani et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit machten sie einen Anteil von 5,5% an der Biopsie bzw. 5,7% am Exzidat aus.

Zahlreiche Erklärungsversuche beinhalten unter anderem die Möglichkeit eines defekten oder abnormalen Östrogenrezeptors, der zwar die Progesteronrezeptorsynthese stimulieren kann, jedoch keine Antikörper bindet und damit messtechnisch negativ bleibt oder die Vermutung eines hohen Anteils freier zirkulierender Östrogene (endogen oder exogen), wodurch zytoplasmatische Rezeptoranteile in den Kern transferieren oder zirkulierende Östrogene den Rezeptor besetzen und die Antikörperbindung verhindern oder auch die Anwesenheit des β - statt des α -Subtyps, während bestimmte

immunhistochemische Verfahren nur den α -Typ erfassen, bis hin zu Fehlern in der technischen Durchführung der immunhistochemischen Messungen (Kiani et al. 2006).

Um reine technische Fehler in der immunhistochemischen Messung des Rezeptorstatus auszuschliessen, sollte deshalb in diesen Fällen die Untersuchung des Östrogenrezeptorstatus wiederholt werden.

5.5 Her-2/neu-Status

Im Rahmen der Konsensuskonferenz St. Gallen 2009 sowie 2007 von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurde die Indikation der Anti-Her-2-Therapie ab einer Anfärbung von 30% der Zellen festgesetzt (Wolff et al. 2007). Es sei deshalb hier nochmals darauf hingewiesen, dass die Auswertung des Her-2/neu-Status mit dem dieser Arbeit noch zugrundeliegenden cutoff von 10% erfolgte (Abbildung 2).

In den „Interdisziplinären S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (Kreienberg et al. 2008) der DKG und DGGG wird darauf hingewiesen, „... dass die diagnostische Gleichwertigkeit der immunhistochemischen Her-2/neu-Bestimmung an der Stanzbiopsie und am Tumorexzidat bislang nicht gesichert ist. Aus diesem Grunde lässt sich derzeit nur dann die Verwendung des immunhistochemischen Her-2/neu-Status an der Stanzbiopsie als Entscheidungsgrundlage für die Trastuzumab®-Therapie empfehlen, wenn für die jeweilige Institution belegt ist, dass zwischen Stanzbiopsie und Exzidat eine zuverlässige Übereinstimmung der negativen und positiven Ergebnisse besteht (kappa-Wert $>0,81$ oder Konkordanz $>95\%$).“

Die Diskordanzrate des Her-2/neu im Vergleich zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Exzidat zeigte auch in publizierten Studien relativ große Schwankungen zwischen 40% (Cahill et al. 2006) und 0% (Jakobs et al. 1998); siehe Tabelle 19. Die in dieser Arbeit ermittelte Konkordanz von 79% bzw. Diskordanz von 21% mit einem entsprechenden Rangkorrelationskoeffizienten kendalls τ von 0,43 impliziert in Hinsicht auf die Empfehlungen der DKG und DGGG eine eingeschränkte Nutzbarkeit des stanzbiopsisch gesicherten Her-2/neu-Status als Entscheidungsgrundlage für die Trastuzumab®-Therapie. Bei 21% der Patientinnen führte das Ergebnis des Her-2/neu-Tests an der Stanzbiopsie zu einer anderen Therapieentscheidung, als das Untersuchungs-

ergebnis am Exzidat. In 6,8% der Fälle wurde bei negativem Her-2/neu-Status an der Stanzbiopsie ein positiver Status am Tumorsektat eruiert. Diesen Patientinnen würde eine Therapieoption mit Trastuzumab® vorenthalten, obwohl sie davon profitieren könnten. Bei ebenfalls 6,8% der Fälle fand sich ein positiver Her-2/neu-Status an der Stanzbiopsie bei negativem Status am Tumorexzidat. Ob es sich hierbei um ein falsch negatives Ergebnis am Exzidat oder um ein falsch positives Ergebnis an der Stanzbiopsie handelt, kann den Daten nicht endgültig entnommen werden. Auf die Anwendung einer zusätzlichen in-situ-basierten Methode wurde in der vorliegenden Studie verzichtet. In solchen diskrepanten Fällen ist jedoch zumindest eine kritische Betrachtung des Her-2/neu-Status angebracht und eventuell eine entgültige Feststellung der Her-2/neu-Expression über eine in-situ-Hybridisierung oder erneute Immunhistochemie anzustreben. Im Gegensatz zu den Hormonrezeptoren fand sich in der vergleichenden Beurteilung des Her-2/neu-Status eine niedrige Sensitivität der Stanzbiopsie mit 63,3%, so dass sich anteilig an den viel weniger vorkommenden Her-2/neu-positiven Fällen häufiger die Konstellation einer positiven Stanzbiopsie bei negativem Exzidat zeigte. Hier könnte eine mögliche Ursache die bessere Fixierung der Stanzbiopsie sein.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich 80% der Her-2/neu-negativen Tumoren (Score 0-2) Östrogen- und Progesteronrezeptor-positiv. Eine nachgewiesene Her-2/neu-Überexpression (Score 3) wies jedoch keine Korrelation zu einem negativen Hormonrezeptorstatus auf. Publierte Studien zeigten eine zum Teil signifikant weniger häufiger nachweisbare Hormonrezeptorexpression in Her-2/neu-positiven Tumoren, was in der vorliegende Arbeit nicht nachvollzogen werden konnte, und gleichzeitig eine auch in der vorliegenden Arbeit ersichtliche Korrelation einer Her-2/neu-Negativität mit Hormonrezeptorpositivität (Lal et al. 2005, Farzami et al. 2009, Ariga et al. 2005, Huang et al. 2005, Naeem et al. 2008, Gago et al. 2006). Deshalb sollten zumindest die Fälle, in denen der Hormonrezeptorstatus negativ oder nur sehr schwach und gleichzeitig keine Her-2/neu-Expression an der Stanzbiopsie nachweisbar sind kritisch betrachtet und gegebenenfalls einer erneuten Untersuchung des Her-2/neu-Status am Tumorexzidat zugeführt werden, um der Diagnose eines sogenannten triple negativen Tumors sicher zu sein.

5.6 Vergleich des Differenzierungsgrades mit der lokalen Tumorausdehnung und dem Lymphknotenstatus

Beim Vergleich des Differenzierungsgrades mit dem Status der lokalen Tumorausdehnung als mit dem Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Operation konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Daneben wurde gezeigt, dass eine fortgeschrittene lokale Tumorausdehnung mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen korreliert. Dies bestätigt Ergebnisse vorangegangener Studien mit einer Korrelation von Primärtumorgröße und Lymphknotenbefall (Carter et al. 1989, Possinger et al. 2006). Der Befall oder das Fehlen von axillären Lymphknotenmetastasen ist einer der bedeutendsten prognostischen Faktoren, indem sowohl die Anzahl befallener Lymphknoten als auch die Lokalisation (Level) der befallenen Lymphknoten die Prognose beeinflusst (Fischer et al. 1983, Bundred et al. 2001, Cinafrocca et al. 2004).

Tabelle 19: Studienvergleich der Diskordanz-Raten zwischen Stanzbiopsie und Tumorexizidat

Autoren	n	ER	PR	Her-2/ neu	Grading	Under- grading	Over- grading	Histol. Typ	Gefäß- invasion
Vorliegende Studie	177	13%	17%	21%	37,1%	19,5%	17,6%	23%	30,2%
Focke et al. (2011)	142	ND	ND	ND	28,9%	1,4%	27,5%	ND	ND
Richter-Ehrenstein et al. (2009)	542	ND	ND	46%	29%	21%	7,3%	22,4%	ND
Erggelet et al. (2007)	110	3%	12%	31%	ND	ND	ND	ND	ND
Usami et al. (2007)	111	5%	12%	12%	25%	ND	ND	17%	ND
Cahill et al. (2006)	95	32%	29%	40%	23%	ND	ND	2%	ND
Burge et al. (2006)	87	5%	11%	0%	23%	19,5%	3,5%	0%	ND
Taucher et al. (2004)	325	ND	ND	4%	ND	ND	ND	ND	ND
de Andrade et al. (2004)	120	ND	ND	ND	41%	ND	ND	33%	ND
Harris et al. (2003)	500	ND	ND	ND	33%	25%	ND	26%	31%
Connor et al. (2002)	44	2%	18%	9%	36%	ND	ND	ND	ND
Sharifi et al. (1999)	79	ND	ND	ND	25%	16%	9%	19%	22%
Jacobs et al. (1998)	56	0%	ND	0%	ND	ND	ND	ND	ND
Zidan et al. (1997)	30	17%	58%	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ER=Östrogenrezeptor; PR=Progesteronrezeptor; EGFR=epidermal growth factor receptor; ND=not done.

6. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Nachweis prognostischer und prädiktiver Faktoren beim Mammakarzinom: Korrelation zwischen präoperativer Stanzbiopsie und Tumorexzidat

eingereicht von Alexandra Beller

angefertigt an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig, Institut für Pathologie

betreut von Prof. Dr. L-C Horn

September 2011

Das Mammakarzinom als der häufigste maligne Tumor der Frau in Deutschland mit einer multifaktoriellen Ätiologie und Pathogenese lässt sich anhand histomorphologischer, genetischer und klinischer Parameter sowohl bezüglich seiner Prognose abschätzen als auch hinsichtlich der Prädiktion gegenüber speziellen Therapien einordnen. In der vorliegenden Arbeit wurden die an der Stanzbiopsie eruierten prognostischen und prädiktiven Faktoren, wie histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion, Östrogen- und Progesteronrezeptor- sowie Her-2/neu-Status vergleichend zu den am endgültigen Tumorexzidat erfassten Befunden untersucht. 177 Patientinnen mit in den Jahren 1999 bis 2005 an der Universitätsfrauenklinik Leipzig stanzbiopsisch untersuchtem und operativ therapiertem Mammakarzinom ohne stattgehabte neoadjuvante Therapie, für welche vollständige vergleichbare Daten an Stanzbiopsie und Tumorexzidat vorlagen, wurden eingeschlossen. Dabei standen allein die histopathologischen Befunde des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig zur Verfügung, die von sieben verschiedenen Pathologen stammten, ohne dass weitere Untersuchungen oder Nachbefundungen in die Auswertung übernommen wurden, was ein

realistisches Bild aus der Routinediagnostik, die der Therapieentscheidung zugrunde lag, wiedergab.

Der an der Stanzbiopsie diagnostizierte histologische Tumortyp bestätigte sich in 77% der Fälle, was einer guten/„moderaten“ Übereinstimmung entspricht ($\text{Kappa}=0,55$). Die abweichenden Befunde waren einer gleichen prognostischen Gruppe zuzuordnen, so dass die prognostische Aussagekraft der Stanzbiopsie hinsichtlich des histologischen Tumortyps hoch war. Den hauptsächlichsten Einfluß auf die Diskordanz zwischen Stanzbiopsie und Exzidat hatten die Fälle, bei denen an der Biopsie keine Malignität festgestellt wurde, wobei vor allem eine geringe Tumorgroße, ausgeprägte Desmoplasie und unzureichende Materialmengen ursächlich diskutiert wurden, was zeigte, dass der histomorphologische Befund an der biopsisch gewonnenen Gewebeprobe immer in Zusammenschau mit den klinischen Befunden, vor allem bei kleinen, radiologisch schlecht abgrenzbaren Läsionen und bei nur geringen Materialmengen kritisch betrachtet werden muss.

Nur 62,9% des an der Stanzbiopsie festgelegten Differenzierungsgrades konnte am endgültigen Tumorexzidat bestätigt werden ($\text{Kappa}=0,312$). Bei einem Undergrading von 19,5% sowie ein Overgrading von 17,6% umfasste der Unterschied in den meisten Fällen eine Differenzierungsstufe. Die vorliegenden Daten zeigten, dass die Stanzbiopsie hinsichtlich der Einschätzung des Differenzierungsgrades keine hohe Genauigkeit besaß, wobei als Ursache neben einer Inter- und Intraobservervariabilität die Heterogenität der mitotischen Aktivität und Pleomorphie des Tumors, eine unterschiedliche Gewebequalität nach Fixierung sowie eine zu geringe Gewebemenge bzw. Anzahl der Stanzbiopsien zu diskutieren sind.

Für die Invasion von Lymphgefäßen fand sich in dieser Studie eine Konkordanz von 69,8% ($\text{kappa}=0,6$). Die diskordanten Befunde bestanden dabei hauptsächlich aus Fällen mit nicht nachweisbarer Lymphgefäßinvasion an der Stanzbiopsie und nachweisbarer Lymphgefäßinvasion am endgültigen Exzidat mit einer niedrigen Spezifität der Stanzbiopsie von 46,5%.

Der Vergleich der Hormonrezeptoren zeigte eine Konkordanzrate von 87% für die Östrogenrezeptoren und von 83% für die Progesteronrezeptoren. Auch wenn dies einer moderaten bis guten Korrelation entspricht ($\text{kendalls } \tau = 0,5$) und die primär an der Stanzbiopsie durchgeführte Hormonrezeptorbestimmung

aufgrund einer besseren Gewebequalität bei besserer Fixierung, wie von den S3-Leitlinien gefordert, sinnvoll ist, gab es einen Anteil an Patientinnen, bei denen der Rezeptorstatus an der Stanzbiopsie diskordant zum Tumorexzidat eingeschätzt und denen möglicherweise eine adjuvante oder neoadjuvante endokrine Therapie, von der sie profitieren könnten, vorenthalten wurde. Deshalb ist zu diskutieren, ob bei initial an der Stanzbiopsie negativen Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus am Gewebe des Exzidats eine erneute immunhistochemische Rezeptoruntersuchung erfolgen sollte, um die Anzahl falsch negativer Befunde zu minimieren und damit die Patientinnen einer Hormontherapie zuführen zu können, von der sie profitieren würden. Es fand sich weiterhin in ca. 5,5% der Fälle ein positiver Progesteronrezeptorstatus bei negativem Östrogenrezeptor an der Stanzbiopsie. Um reine technische Fehler in der immunhistochemischen Messung des Rezeptorstatus auszuschliessen, sollte deshalb in diesen Fällen die Untersuchung des Östrogenrezeptorstatus wiederholt werden.

Die Konkordanzrate des Her-2/neu-Status ergab in dieser Arbeit 79%. Aufgrund relativ großer Schwankungen des Her-2/neu-Status auch in publizierten Studien wird seine Nutzbarkeit an der Stanzbiopsie nicht so uneingeschränkt vertreten. So wird in den Interdisziplinären S3-Leitlinien (Kreienberg et al. 2008) im Gegensatz zu den Hormonrezeptoren eine nachgewiesene Konkordanz für ein entsprechendes Institut von 95% gefordert, bei geringerer Konkordanz soll der Her-2/neu-Status am endgültigen Tumorexzidat die Basis einer definitiven Therapieplanung darstellen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass eine nicht nachgewiesene Her-2/neu-Expression signifikant häufiger in Hormonrezeptorpositiven Fällen nachzuweisen war, so dass zumindest die Fälle, in denen der Hormonrezeptorstatus negativ und gleichzeitig keine Her-2/neu-Expression an der Stanzbiopsie nachweisbar sind, kritisch betrachtet und gegebenenfalls eine erneute Untersuchung des Her-2/neu-Status am Tumorexzidat durchgeführt werden könnte. Beim Vergleich des Differenzierungsgrades mit der Tumorkategorie (pT) als mit dem Lymphknotenstatus (pN) konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Eine hohe Tumorkategorie korrelierte mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Histopathologisches Grading des Mammakarzinoms nach zytologischen und architektonischen Kriterien (nach Elston und Ellis)	9
Tab. 2:	Materialien des immunhistochemischen Nachweises der Hormonrezeptoren und des Her-2/neu	33
Tab. 3:	Einteilung des Punktescores des IRS nach Remmele und Stegner (Remmele et Stegner 1987) und Wertung des Punktescores	33
Tab. 4:	Vergleich des histologischen Tumortyps an Stanzbiopsie und Exzidat	38
Tab. 5:	Vergleich des Differenzierungsgrades (Grading) zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat	42
Tab. 6:	Vergleich der Lymphgefäßinvasion zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat	46
Tab. 7:	Östrogenrezeptorstatus im Vergleich an Stanzbiopsie und Tumorexzidat	47
Tab. 8:	Progesteronrezeptorstatus im Vergleich an Stanzbiopsie und Tumorexzidat	48
Tab. 9:	Her-2/neu im Vergleich an Stanzbiopsie und Tumorexzidat	49
Tab. 10:	Hormonrezeptor- und Her-2/neu-Status im Vergleich an Stanzbiopsie und Tumorexzidat	50
Tab. 11:	Vergleich der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression an der Stanzbiopsie	52
Tab. 12:	Vergleich der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression am Tumorexzidat	53
Tab. 13:	Vergleich des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus mit dem Her-2/neu-Status an der Stanzbiopsie	54
Tab. 14:	Stanzbiopsien ohne Nachweis von Malignität	56
Tab. 15:	Verteilung der lokalen Tumorausdehnung (pT-Status)	58
Tab. 16:	Vergleich Grading mit Tumorausdehnung (pT)	58

Tab. 17:	Vergleich Grading und Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Operation	60
Tab. 18:	Vergleich Tumorkategorie (pT) und Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Operation	61
Tab. 19:	Studienvergleich der Diskordanz-Raten zwischen Stanzbiopsie und Tumorexzidat	75

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (Wittekind et al. 2010)	11
Abb. 2:	Dako-HercepTest-Score zur Bewertung der immunhisto- chemischen Färbung beim Nachweis von Her-2/neu	34
Abb. 3:	Altersverteilung des Patientinnenkollektivs	36
Abb. 4:	Fragmentiert vorliegende Stanzbiopsien gegenüber intakten Biopsiezylindern	36
Abb. 5:	Vergleich des histologischen Tumortyps an Stanzbiopsie und Exzidat	38
Abb. 6:	Fallbeispiel einer 61jährigen Patientin mit der Diagnose Eines mikropapillären Mammakarzinoms an der Stanz- biopsie und am Exzidat ausgeschriebenem invasiv- duktalen Mammakarzinom	39
Abb. 7:	Fallbeispiel einer 53jährigen Patientin mit an der Stanzbiopsie diagnostiziertem invasiv-lobulären Karzinom und dazu diskordanter Diagnose eines invasiv-duktalen Karzinoms am Exzidat	40
Abb. 8:	Stanzbiopsie mit einem schlecht differenzierten invasiv- duktalen Mammakarzinom und konkordanter Diagnose des histologischen Tumortyps am Exzidat	41
Abb. 9:	Vergleich des Differenzierungsgrades (Grading) zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat	43
Abb. 10:	Invasiv-duktales Mammakarzinom einer 66jährigen Patientin, von unterschiedlichen Pathologen an der Stanzbiopsie als schlecht und im Exzidat als mäßiggradig differenziert eingeschätzt	43
Abb. 11:	73jährige Patientin mit der Diagnose eines mäßiggradig differenzierten invasiv-lobulären Karzinoms an der Biopsie und eines von einem anderen Begutachter als schlecht differenziertes invasiv-lobuläres Karzinom am Exzidat eingestuft Tumors	44

Abb. 12:	Vergleich der Lymphgefäßinvasion zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat	45
Abb. 13:	64jährige Patientin mit einem invasiv-duktalem Mammakarzinom mit positivem Östrogenrezeptorstatus (IRS: 12 Punkte) und negativem Östrogen-rezeptorstatus (IRS: 0 Punkte) am Exzidat	47
Abb. 14:	53jährige Patientin mit einem invasiv-duktalem Mammakarzinom mit positivem Her-2/neu-Status (score 3) an der Stanzbiopsie und negativem Her-2/neu-Status am Exzidat (score 0 bis 1)	50
Abb. 15:	Vergleich der Östrogenrezeptorexpression an Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat	51
Abb. 16:	Vergleich der Progesteronrezeptorexpression an Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat	51
Abb. 17:	Vergleich der Her-2/neu-Expression an Stanzbiopsie und endgültigem Tumorexzidat	51
Abb. 18:	Vergleich des Hormonrezeptorstatus mit dem Her-2/neu-Status an der Stanzbiopsie	54
Abb. 19:	Fallbeispiel einer 76jährigen Patientin mit unterschiedlichem Rezeptorstatus der verschiedenen Tumorkomponenten in einem gemischten Karzinom	55
Abb. 20:	Vergleichende Darstellung von Stanzbiopsien ohne Malignitätsnachweis und dazugehörigem Operationspräparat mit einem muzinösen Karzinom	57
Abb. 21:	Vergleich Grading mit Tumorausdehnung (pT)	59
Abb. 22:	Vergleich Grading und Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Operation	60
Abb. 23:	Vergleich Tumorkategorie (pT) und Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Operation	62
Abb. 24:	Gemischtes invasiv-duktales und invasiv-lobuläres Mammakarzinom mit Retraktionsartefakten (Weichgewebsspaltträume) um die Tumorzellkomplexe neben echten Lymphgefäßinvasionen	69

Literaturverzeichnis

1. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM (1998). Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*; 11: 155-168
2. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, Gilchrist KW, Mansour EG, Abeloff M, Eudey L (1992). Her-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol*; 10: 599-605
3. Ariga R, Zarif A, Korasick J, Reddy V, Siziopikou K, Gattuso P (2005). Correlation of Her-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma. *The Breast Journal*; 11: 278-280
4. Astall EC, Bobrow LG (1998). Assessment of the accuracy of diagnostic and prognostic information provided by core biopsy in breast carcinoma. *J Pathol*; 186: 6A
5. Axelsson CK, Rank F, Blichert-Toft M, Mouridsen HT, Jensen MB (2000). Impact of axillary dissection on staging and regional control in breast tumors <10mm – the DBCG-experience. The Danish breast cancer cooperative Group (DBCG), Rigshisoutalet, Copenhagen, Denmark. *Acta Oncol*; 39: 283-289
6. Bässler R, Mamma. In Remmele W (ed.) *Pathologie*, Vol. 4, 2. Auflage (1997). Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag; S. 133-368
7. Beatson GT (1896). On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet II*: 104-107
8. Bener Ch, Marth Ch (2008). Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms mit Trastuzumab. *Gynäkol Geburtsh Rundsch*; 48: 138-142
9. Bianco AR, De Laurentis M, Carlomagno C (1998). 20 year update of the Naples Gun trial of adjuvant breast cancer therapy: evidence of interaction between c-erb-B2 expression and tamoxifen efficacy. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 17: 97a
10. Biesterfeld S (1997). Methodische Aspekte bei der standardisierten Beurteilung der mitotischen Aktivität von Tumorgeweben. *Pathologie*; 18: 439-444
11. Bloom HJG Richardson WW (1957). Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Brit J Cancer*; 11: 353 – 377
12. Böcker W, Denk H, Heitz Ph U, Moch H (2008). *Pathologie*, 4. vollständig überarbeitete Auflage: S. 1011-1020

13. Bohnet H G (2006). Aktuelles: Resümee der französischen E3N-Studie zum Brustkrebsrisiko durch Hormonsubstitution. J Menop; Ausgabe für Deutschland; 13: 38-39
14. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, Retzl G, Dünser M (2002). Biopsie der weiblichen Brust: Ultraschallgezielte Stanzbiopsie der Mamma: Technik, Ergebnisse, Indikationen. Der Radiologe; 42: 25-32
15. Bundred NJ (2001). Prognostic and predictive factors in breast cancer. Cancer Treatment Reviews; 27: 137-142
16. Burge CN, Chang HR, Apple SK (2006). Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? The Breast; 15: 167-172
17. Cahill RA, AFRC SI, Walsh D, FFRC SI, Landers RJ, MRCP, Watson RG, FRCSI (2006). Preoperative Profiling of Symptomatic Breast Cancer by Diagnostic Core Biopsy. Ann Surg Oncol; 13: 45-51
18. Cardoso F, Durbecq V, Larsimont D, Paesmans M, Leroy JY, Rouas G, Sotiriou C, Renard N, Richard V, Piccart MJ, Di Leo A (2004). Correlation between complete response to anthracycline-based chemotherapy and topoisomerase II-alpha gene amplification and protein overexpression in locally advanced/metastatic breast cancer. Int J Oncol; 24: 201-209
19. Carter CL, Allan C, Henson DE (1989). Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer; 63: 181-187
20. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PhS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO (2009). Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. J Natl Cancer Inst; 101: 736-750
21. Claus EB, Risch NJ, Thompson WD (1990). Age at onsets as an indicator of familial risk of breast cancer. Am J Epidemiol; 131: 961-972
22. Connor CS, Tawfik OW, Joyce AJ, Davis MK, Mayo MS, Jewell WR (2002). A comparison of prognostic tumor markers obtained on image-guided breast biopsies and final surgical specimens. Am J Surg; 184: 322-324
23. Denley H, Pinder SE, Elston CW, Lee AHS, Ellis IO (2001). Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancer. J Clin Pathol; 54: 20-24
24. De Sombre ER, McDivitt RW, Oberman HA, Ozello L, Kaufman N (1984). Steroid receptors in breast cancer. The Breast; 149- 174
25. Dieing A, Possinger K (2001). Hormonrezeptorbestimmung beim Mammakarzinom. Onkologe; 7: 338
26. Donegan WL (1997). Tumor related prognostic factors for breast cancer. CA Cancer J Clin; 47: 28-51

27. Dublin EA, Millis RR, Smith P, Bobrow LG (1999). Minimal breast cancer: evaluation of histology and biological marker expression, *Brit J of Canc*; 80: 1608-1616
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*; 365, 9472: 1687-1717
29. Eiermann W, Kaiser C (2009). Primäre Systemische Therapie des Mammakarzinoms. *Speculum – Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*; 27: 7-14
30. Elledge RM, McGuire WL, Osborne K (1992). Prognostic factors in breast cancer. *Sem. Oncol* 19: 244-253
31. Ellis IO, Dowsett M, Bartlett J, Walker R, Cooke T, Gullik W, Gusterson B, Mallon E, Lee PB (2000). Recommendations for Her2 testing in the UK. *J Clin Pathol*; 53: 890-892
32. Ellis, I.O., Galea, M, Brouthton, N, Locker, A, Blamey, R W, Elston, C W (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow up. *Histopathol*; 20: 479-489
33. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebe-Fehling E, Borgs M (2001). Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*; 19: 3808-3816
34. Elston CW, Cotton RE, Davies CJ, Blamey RW (1978). A comparison of the use of the "True-Cut" needle and fine needle aspiration cytology in the pre-operative diagnosis of carcinoma of the breast. *Histopathol*; 2:239-254
35. Elston CW, Ellis IO (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathol*; 19: 403-410.
36. Emons G, Gründker C, Hanf V (2003). Sind Estrogene Karzinogene? *Gynäkologe*; 36: 182-189
37. Errgelet J, Große R, Holzhausen HJ, Thomssen C (2007). Korrelation der Expression des Human Epidermal Growth Factor Receptors 2 (Her-2/neu), des Östrogen Rezeptors (ER) und des Progesteron Rezeptors (PR) in der Stanzbiopsie und dem chirurgischen Exzidat bei Mammakarzinom. Eine retrospektive Analyse. 1. Jahrestagung Mitteldeutsche Gesellschaft für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; P4/2.
38. Esteva FJ, Hortobagyi GN (2004). Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res*; 6: 109-118

39. Fabbri A, Carcangiu ML, Carbone A (2008). Histological classification of breast cancer. In: Breast Cancer; 3-14
40. Fahrbach K, Siedge I, Cella C, Linz H, Ross SD (2006). A comparison of the accuracy of two minimal invasive breast biopsy methods: A systematic literature review and meta-analysis; Arch Gynecol Obstet; 274: 63-73
41. Farzami MR, Anjarani S, Safadel N, Amini R, Moghaddam MG, Roosta B, Nazari S, Sane S (2009). Association between the expression of hormone receptors, Her-2/neu overexpression and tumor characteristics in women with primary breast cancer. Intern J of Pathol; 8: 2
42. Fischer U (2003). Deutsche Röntgengesellschaft; Mammographiebefundung nach BI-RADS, Thieme Stuttgart
43. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R (1983). Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer; 52: 1551-1557
44. Focke C, Gläser D, Schwabbauer P, Decker T (2011). Concordance of histological grade of breast carcinomas in core biopsies and related surgical specimen. 96. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie; Poster 092
45. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM (2004). The prognostic implication of the basal-like phenotype of BRCA1-related breast cancers. Cancer Res; 64: 830-35
46. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones Ch, Gillett Ch E, Hanby A, Easton D, Lakhani SR (2007). Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: pattern of metastasis and long-term survival; Breast cancer Res; 9: R4
47. Funke I, Eiermann W, Engel J, Harbeck N, Janni W, Lebeau A, Permanetter W, Rack B, Untch M, Wolf C (2005). Manual Mammakarzinome: Prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom. Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag: 80-85
48. Gago FE, Fanelli MA, Ciocca DR (2006). Co-expression of steroid hormone receptors (estrogen receptor α and/or progesterone receptors) and Her2/neu (c-erbB-2) in breast cancer: Clinical outcome following tamoxifen-based adjuvant therapy. J Steroid Biochem Mol Biol; 98: 36-40
49. Ganten D, Ruckpaul K (2008). Grundlagen der molekularen Medizin, 3. Auflage, Springer Verlag: 133-134
50. Gebbie A (2002). Risks and benefits of estrogen plus progesteron in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Investigators. JAMA; 288: 321-333

51. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*; 20: 1319-1329
52. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ (2003). Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 21: 3357-3365
53. Greene M H (1997). Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc*; 72: 54-65
54. Greenhough RB (1925). Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *J Cancer Res*; 9: 452-463
55. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FCG, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesteron receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*; 28: 2784-2795
56. Harbeck N, Schmitt M, Kates RE, Kiechle M, Zemzoum I, Jänicke F, Thomssen C (2002). Clinical utility of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 determination in primary breast cancer tissue for individualized therapy concepts. *Clin Breast Cancer*; 3: 196-200
57. Harris GC, Denley, HE, Pinder SE, Lee AHS, Ellis IO, Elston CW, Evans A (2003). Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic exsisions of invasive breast carcinoma, *Am J Surg Pathol*; 27: 11-15
58. Harris JR, Lippman ME, Veronese U, Willett W (1992). Breast Cancer (first of three parts). *N Engl J Med*; 327: 319-328
59. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield M, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology (2007). American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*; 25: 5287- 5312
60. Huang HJ, Neven P, Drijckoningen M, Paridaens R, Wildiers H, van Limbergen E, Berteloot P, Amant F, Vergote I, Christiaens MR (2005). Association between tumour characteristics and Her-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol*; 58: 611-616
61. Iguchi C, Nio Y, Itakura M (2003). Heterogeneic expression of estrogen receptor between the primary tumour and the corresponding involved lymph nodes in patients with node-positive breast cancer and its implications in patients outcome. *J Surg Oncol*; 83: 85-93

62. Jacobs TW, Siziopikou KP, Prioleau JE, Raza S, Baum JK, Hayes DF, Schnitt SJ (1998). Do prognostic marker studies on core needle specimens of breast carcinoma accurately reflect the marker status of the tumor? *Mod Pathol*; 11: 259-264
63. Jensen EV, Suzuki T, Kawashima T, Stumpf WE, Jungblut PW, DeSombre ER (1968). A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci USA*; 59: 632-638
64. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkio S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jaaskelainen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*; 354: 809-820
65. Joshi PS, Badwe RA (1999). Role of high speed biopsy gun in breast cancer diagnosis. *Indian J Cancer*; 36: 43-45
66. Kiani J, Khan A, Khawar H, Shuaib F, Shahid P (2006). Estrogen receptor alpha-negative and progesterone receptor-positive breast cancer: Lab error or real entity? *Path Oncol Res*; 12: 223-227
67. Kolar Z, Murray PG, Zapletalova J (2002). Expression of c-erbB-2 in node negative breast cancer does not correlate with estrogen receptor status, predictors of hormone responsiveness, or PCNA expression. *Neoplasma*; 49: 110-113
68. Konecny G, Thomssen C, Untch M (1998). Effect of selected prognostic markers on high risk Stage II and III breast cancer treated in a randomised dose-intensified adjuvant protocol. *Proc ASCO* 17: 584
69. Kreienberg R, Jonas, Volm, Möbus, Alt (2006). *Management des Mammakarzinoms*, 3. Auflage, Springer-Verlag: 26-33
70. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berd D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kühn T, Lebeau A, Leinung S, Link A, Lück H-J, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Naß-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreier I, Schulte H, Schulz K-D, Souchoň R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T (2008). *Interdisziplinäre S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, 1. Aktualisierung 2008, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), W. Zuckschwerdt Verlag GmbH
71. Kühn T, Tio J, Himsl I, Bauerfeind I (2007). Sentinel-Lymphknotenentfernung beim Mammakarzinom – neue Indikationen. *Gynäkologe*; 40: 440-447

72. Kwok TC, Rakha EA, Lee AHS, Grainge M, Green AR, Ellis IO, Powe DG (2010). Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology*; 57: 212-219
73. Lal P, Tan LK, Chen B (2005). Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol*; 123: 541-546
74. Lamy PJ, Pujol P, Thezenas S, Kramar A, Rouanet P, Guilleux F, Grenier J (2002). Progesterone Receptor Quantification as a Strong prognostic Determinant in Postmenopausal Breast Cancer Women under Tamoxifen Therapy. *Breast Cancer Res Treat*; 76: 65-71
75. Lannin DR, Ponn T, Andrejewa L, Philpotts L (2006). Should all breast cancers be diagnosed by needle biopsy? *Am J Surg*; 192: 450-454
76. Latiano T, D'Addetta C, Murgo R, Piano A, Morritti M, Valori V, Lombardi L, Parrella P, Copetti M, Maiello E (2010). Progesterone receptor status as a predictor of progression-free survival and overall survival in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition); 28, No 15_suppl: 677
77. LaTrenta LR (2003). Ultrasound-guided core breast biopsy; in Dershaw DD, ed; *Imaging-guided interventional breast techniques*, New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 119-219
78. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C (2001). The fall in breast cancer mortality in Europe. *J Cancer Prev*; 4: 389-417
79. Lewis S, Locker AP, Todd JH, Bell JA, Nicholson R, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO (1990). Epidermal growth factor receptor expression in human breast carcinoma. *J. Clin. Pathol*; 43: 385-389
80. Litherland JC, Evans AJ, Wilson AR, Kollias J, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO, Yioman LJ (1996). The impact of core biopsy on preoperative diagnosis rate of screen detected breast cancers. *Clin Radiol* 1996; 51: 562-565
81. Locker AP, Ellis IO, Morgan DAL, Elston CW, Mitchell A, Blamey RW (1989). Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg*; 76: 890-894
82. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, Kates R, Spyrtos F, Fernö M, Eppenberger-Castori S, Sweep CG, Ulm K, Peyrat JP, Martin PM, Magdelenat H, Brünner N, Duggan C, Lisboa BW, Bendahl PO, Quillien V, Daver A, Ricolliau G, Meijer-van Gelder ME, Manders P, Fiets WE, Blankenstein MA, Broet P, Romain S, Daxenbichler G, Windbichler G, Cufer T, Borstnar S, Kueng W, Beex LV, Klijn JG, O'Higgins N, Eppenberger U, Jänicke F, Schmitt M, Foekens JA (2002). Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*; 94: 116-128

83. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins ChL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP (2005). American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 23, 30: 7703-7720
84. Maass H (1994). Mammakarzinom: Epidemiologie, Gynäkologie; 27: 3-6
85. Mayer R, Mielke G, Oettling G, Geppert M, Stoll P, Wallwiener D (1999). Sonografisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien der Mamma. Eine Gegenüberstellung von Histologie, Hormonrezeptorfärbung sowie Expression von Ki-67 an Stanzbiopsien und Operationspräparaten; *Geburtsheilkunde und Frauenheilkunde*; 59: 566-568
86. McIlhenny C, Doughty JC, George WD, Mallon EA (2002). Optimum number of core biopsies for accurate assessment of histological grade in breast cancer. *Brit J surg*; 89: 84-85
87. McPherson K, Steel CM, Dixon JM (1994). Breast Cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ*; 309: 1003-1006
88. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK (2011). Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom. Neue Gene, neue Therapien, neue Konzepte. *Deutsches Ärzteblatt* 108; 19: 323-330
89. Merkle E, Seidl I, Bähr I, Tulusan A.H., Maillot K v, Sauerbrei KW, Wirtz PM (1990). Langzeituntersuchung zur Bedeutung von Hormonrezeptoren als Prognosefaktoren beim Mammakarzinom. *Geburts Frauenheil*; 50: 528-532
90. von Minckwitz G, German Breast Group, Frankfurt/M. (2003). Taxane in der primären systemischen Therapie des Mammakarzinoms. *Onkologie*; 26, suppl. 7: 21-25
91. von Minckwitz G, Kaufmann M (2002). Primäre und adjuvante systemische Therapie beim operablen Mammakarzinom, *Onkologie*; 8: 847-852
92. Von Minckwitz G, Kaufmann M, Kümmel S, Fasching P, Eiermann W, Blohmer J-U, Costa SD, Sibylle L, Dietmar V, Untch M (2009). Integrated metaanalysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane + Trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res*; 69, suppl. 2: Abstr. 79
93. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri L, Hankinson SE (2004). Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*; 96: 1856-1865
94. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE (2002). Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*; 359: 909-119

95. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD (2002). Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*; 288, 7: 872-881
96. Osborne CK, Bardon V, Hopp TA, Chamness GC, Hilsenbeck SG, Fuqua SA, Wong J, Allred DC, Clark GM, Schiff R (2003). Role of the estrogen-receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 95: 353-361
97. Osborne CK, Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW (1991). Receptors. In: *Breast Diseases.*, 2nd ed, JB Lippincott Co, Philadelphia, PA: 301-325
98. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM (2004). HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*; 5: 63-69
99. Paik S, Hazan R, Fisher E, Sass RE (1990). Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Prognostic significance of erb B-2 Protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol*; 8: 103-112
100. Parker SH, Burbank F, Hollander DS (1995). Percutaneous breast biopsy with a new device. *Radiology*; 197: 408-412
101. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK, Yakes WF, Truell JE, Price JG, Korzt AB, Clark DG (1993). US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology*; 187: 507-511
102. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Luethke JM, Hopper KD, Yakes WF, Barke BJ (1990). Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. *Radiology*; 176: 741-747
103. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, Robertson JFR, Ellis IO (1995). Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology*; 27: 219-226
104. Perez EA, Roche PC, Jenkins RB, Reynolds CA, Halling KC, Ingle JN, Wold LE (2002). Her2 testing in patients with breast cancer: poor correlation with weak by immunohistochemistry and gene amplification by fluorescence in situ hybridisation. *Mayo Clin Proc*; 77: 148-154
105. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*; 406: 747-752
106. Piana de Andrade V, Gobbi H (2004). Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen. *Virchows Arch*; 445: 597-602

107. Piccart-Gebhart, MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huan CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomsson C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greaorex V, Ward C, Straele C, McFadden C, Dolci MS, Gelber RD (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positiv breast cancer. *N Engl J Med*; 353, 16: 1659-1672
108. Pichon MF, Milgrom E (1992). Oestrogen receptor negative-progesterone receptor positive phenotype in 1,211 breast tumors. *Br J Cancer*; 65: 895-897
109. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. (1994). Pathological prognostic factors in breast cancer. III: vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long term follow up. *Histopathology*; 24: 41-47
110. Pinto AE, Andre S, Pereira T, Nobrega S, Soares J (2001). C-erbB-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann Oncol*; 12: 525-533
111. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, Sneige N, Frable WJ, Gatsonis CA, Evans WP, Tocino I, McNeil BJ (1998). Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: the radiologic diagnostic oncology group 5 study. *Cancer*; 82: 678-688.
112. Possinger K, Schmid P, Schmoll H-J, Höffken K, Kreienberg R, Dunst J (2006). Mammakarzinom der Frau; Kompendium Internistische Onkologie, 4. Auflage; VII: 4215-4331
113. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, Levine MN (2006). National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Her2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*; 354: 2103-2111
114. Rageth J C, Bronz L, Granberg S (1995). Tamoxifen und Endometrium: Überwachung und Abklärung endometrialer Veränderungen. *Arch Gynecol Obstet*; 256, suppl.: 122-127
115. Rakha EA, Aleskandarany M, El-Sayed ME, Blamey RW, Elston CW, Ellis IO, Lee AH (2009). The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*; 45,10:1780-1787
116. Richter-Ehrenstein C, Müller S, Noske A, Schneider A (2009). Diagnostic accuracy and prognostic value of core biopsy in the management of breast cancer: A series of 542 patients. *Int J Surg Pathol*; 17, 4: 323-326
117. Robert-Koch-Institut (2010). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010, Eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI: 77 bis 82

118. Robert-Koch-Institut (2008). Krebs in Deutschland 2003 bis 2004 – Häufigkeiten und Trends, 6. überarbeitete Auflage: 54 bis 57
119. Remmele W, Stegner H (1987). Vorschlag zur einheitlichen Definition eines immunhistochemischen Östrogenrezeptornachweises (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. Pathologe; 8: 138-140
120. Santen RJ (2003). Risk of breast cancer with progesterons: critical assessment of current data. Steroids; 68: 953-964
121. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med; 353: 1673-1684
122. Ross JS, Fletcher JA (1998). The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. Stem Cells; 16, 6: 413-428
123. Sauer G, Schneiderhan-Marra N, Kurzeder C, Kreienberg R, Joos T, Deissler H (2007). Molekulares Staging und Vorhersage von Therapieansprechen beim Mammakarzinom. Gynäkologe; 40: 424-430
124. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP (2001). Strahlentherapie nach Mastektomie – Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. Strahlentherapie und Onkologie; 177: 1-9
125. Sauer R, Wenz F, Vratilav S, Haase W, Souchon R, Sautter-Bühl ML (2005). Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs. Strahlentherapie und Onkologie; 181: 417-423
126. Schaller G, Untch M (2000). Humanisierte Antikörper in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, State of the Art 2000: 190-194
In: von Minckwitz G: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome, Zuckerschwedt, München, Wien, New York
127. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M, Kubista E, Hausmaninger H, Samonigg H, Gnant M, Jakesz R, Horvat R, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2004). Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer, Ann Surg; 240, 2: 306-312
128. Semiglazov VF, Semiglazov V, Ivanov V, Bozhok A, Ziltsova E, Paltuev R, Dashian G, Kletzel A, Topuzov E, Berstein L (2004). The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER- positive breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol; 23: 519

129. Shariff S, Peterson MK, Baum JK, Raza S, Schnitt SJ (1999). Assessment of pathological prognostic factors in breast core needle biopsies. *Mod Pathol*; 12: 941-945
130. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ (2001). Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg*; 25: 767-772
131. Slamon D J, Clark G M, Wong S G, Levin W J, Ulrich A, McGuire W L (1987). Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the Her2/neu oncogene. *Science*; 235: 177-181
132. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*; 344: 783-792
133. Sommer F, Fuqua SA (2001). Estrogen receptor and breast cancer. *Semin Cancer Biol*; 11: 339-352
134. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Eystein Lonning P, Borresen-Dale AL (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98: 10869-10874
135. Speirs V, Kerin MJ (2000). Prognostic significance of oestrogen receptor beta in breast cancer, *Br J Surg*; 87: 405-409
136. Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA (1999). *Diagnostic Surgical Pathology*, volume 1; Lippincott Williams & Wilkins: 351
137. Stoeckelhuber B M, Fischer D (2006). Aktuelle Leitlinien zur interventionellen Mammadiagnostik. *Gynäkologe*; 39: 533–537
138. Stute P, Kiesel L (2004). *Brustkrebs und Hormonersatztherapie*, Springer-Verlag, *Gynäkol Endokrin*; 2: 91-93
139. Tavassoli FA, Devilee P (2003). Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs; In: World Health Organization classification of tumours 2001, Lyon.
140. Toft D, Gorski J (1966). A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci USA*; 55: 1574-1581
141. Tonini G, Fratto ME, Schiavon G (2008). Molecular prognostic factors: clinical implications in patients with breast cancer. *Cancer Therapy*; 6: 773-782
142. Tot T (2003). The diffuse type of invasive lobular carcinoma of the breast: morphology and prognosis. *Virchow Arch*; 443, 6: 718-724

143. Truong PT, Yong CM, Abnoui F, Lee J, Kader HA, Hayashi A, Olivotto IA (2005). Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. *J Am Coll Surg*; 200: 912-921
144. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, Giuliano AE (2000). Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer*; 89: 574-581
145. Usami S, Moriya T, Kasajima A, Suzuki A, Ishida T, Sasano H, Ohuchi N (2005). Pathological aspects of core needle biopsy for non-palpable breast lesions. *Breast Cancer*; 12: 272-278
146. Usami S, Moriya T, Amari M, Suzuki A, Ishida T, Sasano H, Ohuchi N (2007). Reliability of Prognostic Factors in Breast carcinoma determined by core needle biopsy. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 250-255
147. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, Scanzi F, Ferrari M, Lampertico P (1993). Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer*; 71: 3926-3931
148. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV (2007). Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*; 7: 153
149. Wang L, Shao ZM (2006). Cyclin e expression and prognosis in breast cancer patients: A metaanalysis of publithed studies. *Cancer Invest*; 24: 581-587
150. Wasielewski, von R, Klopper K, Luck HJ, Kreipe H (2006). Improvement of breast cancer grading in punch biopsies. *Pathologe*; 27: 337-345
151. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DYH, Borgen PI, Cody HS (2001). Lymphovascular Invasion Enhances the Prediction of Non Sentinal node metastases in Breast Cancer Patients with positiv Sentinal nodes. *Ann Surg Oncol*; 8:145-149
152. Wiesner FG, Magener A, Fasching PA, Wesse J, Bani MR, Rauh C, Jud S, Schrauder M, Loehberg CR, Beckmann MW, Hartmann A, Lux MP (2009). Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. *The Breast*; 18, 2: 135-141
153. Winchester DJ, Chang HR, Gravies TA, Menck HR, Bland KL, Winchester DP (1998). A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment and outcomes. *J Am Coll Surg*, 186: 416-422
154. Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F (2002). TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York. S.121-130

155. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (2007). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*; 131, 1: 18-43
156. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, Gralow JR, Livinston RB, Gown AM (2004). HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA*; 291: 1972-1977
157. Yager JD, Davidson NE (2006). Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*; 354: 270-282
158. Yue W, Santen RJ, Wang JP, Li Y, Verderame MF, Bocchinfuso WP, Korach KS, Devanesan P, Todorovic R, Rogan EG, Cavalieri EL (2003). Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem and Mol Biol*; 86: 477-486
159. Zakhour H, Wells C, McKee G (1999). Prognostic features and research. In: *Diagnostic cytopathology of the breast*. London: Churchill Livingstone: 205-214

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Lars-Christian Horn, der mir als Betreuer meiner Promotion mit Geduld zur Seite stand.

Für die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen danke ich dem Direktor des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig, Herrn Prof. Dr. Christian Wittekind.

Bedanken möchte ich mich ausserdem bei der Mitarbeiterin des Archivs, Frau Emmrich, für die mühevolle Suche nach Schnittpräparaten, bei den Mitarbeiterinnen des Immunlabors, vor allem Frau Baufeld, für die freundliche Hilfe und bei meinem Kollegen Alexander Konnopka für die fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ohne die ausdauernde Unterstützung meiner Familie, besonders meiner Eltern und meiner Schwester, wäre die Umsetzung der Promotion nicht möglich gewesen. Mein ganz besonderer Dank gilt ihnen.